



La science doit-elle être autonome pour être utile? La lutte contre le cancer comme étude de cas

Baptiste Bedessem

► To cite this version:

Baptiste Bedessem. La science doit-elle être autonome pour être utile? La lutte contre le cancer comme étude de cas. Philosophie. 2014. dumas-01146643

HAL Id: dumas-01146643

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01146643>

Submitted on 28 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Baptiste BEDESSEM

La science doit-elle être autonome pour être utile?

La lutte contre le cancer comme étude de cas

Mémoire de Master 2 « Sciences humaines et sociales »

Mention : Philosophie

Spécialité : Histoire de la philosophie et philosophies du langage

sous la direction de Stéphanie RUPHY

Année universitaire 2013-2014



Baptiste BEDESSEM

La science doit-elle être autonome pour être utile?

La lutte contre le cancer comme étude de cas

Mémoire de Master 2 « Sciences humaines et sociales »

Mention : Philosophie

Spécialité : Histoire de la philosophie et philosophies du langage

sous la direction de Stéphanie RUPHY

Année universitaire 2013-2014

Remerciements

Je tiens avant tout à remercier ma directrice de recherche, Stéphanie Ruphy, pour ses relectures attentives et ses conseils avisés.

Je remercie également tous mes amis, de Grenoble et d'ailleurs, sans qui la rédaction de ce mémoire aurait sans doute été plus rapide, mais surtout bien moins agréable.

Introduction

Aucun pouvoir public ne doit avoir l'autorité ni même le crédit, d'empêcher le développement des vérités nouvelles, l'enseignement des théories contraires à sa politique particulière ou à ses intérêts momentanés (...). Le génie veut être libre, toute servitude le flétrit, et souvent on le voit porter encore, lorsqu'il est dans toute sa force, l'empreinte des fers qu'on lui avait donnés au moment où son premier germe se développait dans les exercices de l'enfance¹.

La science ne peut avancer que par étapes imprévisibles, en poursuivant ses propres problèmes, et les bénéfiques pratiques de ces avancées seront indirects et donc doublement imprévisibles. Toute tentative de diriger la recherche vers des objectifs autres que les siens propres constitue une tentative de la détourner de l'entreprise d'avancement de la science. Vous pouvez tuer ou mutiler l'avancée de la science, mais vous ne pouvez pas la façonner².

A près de deux siècles d'écart, Pierre-Marie de Condorcet et Michel Polanyi plaident, peu ou prou, en faveur de la même cause. La construction d'un savoir à la fois *fiable* et *utile* sur le monde nécessite une complète indépendance de la sphère scientifique vis-à-vis du champ social. Il est nécessaire que la science avance selon ses *objectifs propres*, qui ne doivent pas être asservis par les *intérêts momentanés* des pouvoirs publics. Cet impératif d'*autonomie* façonne largement les conceptions courantes des rapports qu'entretiennent la science et la sphère politique, au sens large. Deux grandes classes d'arguments sont souvent utilisés. Le premier, dont nous ne traiterons pas dans ce mémoire, en appelle à la nécessité de fournir des expertises neutres et objectives, qui ne pourraient être produites que par une science s'auto-gouvernant. La deuxième ligne argumentaire, sur laquelle nous allons travailler dans ce mémoire, concerne la production de connaissances épistémiquement valides et potentiellement utilisables en vue d'applications pratiques. Seule une science *autonome*, c'est à dire définissant elle-même ses objets et ses méthodes, posséderait cette double vertu. Une des formulations les plus conceptuellement abouties de cet idéal d'autonomie fut proposée dans les années 1940 par Vannevar Bush. Directeur de l'OSRD (*Office of Scientific Research and Development*), agence fédérale américaine mise en place en 1941 dans le but de coordonner les programmes d'innovation technologique de l'armée américaine, Bush est

¹CONDORCET PM. *Rapport et projet de décret sur l'organisation générale de l'instruction publique*. Paris, imprimerie nationale, 1792, p.15

²POLANYI M. *The Republic of Science: its Political and Economical Theory*. Minerva, 1962, p.62

devenu, dans les années 1940, une des figures emblématiques de la science américaine. En 1944, Roosevelt lui commande un rapport sur l'organisation de la recherche dans l'après-guerre. Il rendra sa copie en janvier 1945. Son texte, qu'il intitule *Science, the Endless Frontier*¹, cherche à bâtir un modèle complet et cohérent des rapports que doivent entretenir une science *fondamentale*, parfaitement autonome et n'ayant pour autre objectif que de connaître les lois de la nature, et une science *appliquée*, assimilée à la recherche industrielle, finalisée par des objectifs pratiques immédiats. Tout le travail de Bush consiste à construire une opposition irréconciliable entre ces deux sphères de la science: opposition dans les buts poursuivis, dans les démarches adoptées, dans l'espace et la temporalité où elles s'exercent. Cela lui permet de donner un sens précis au concept d'*autonomie* de la science. Une science autonome est une science qui définit en interne les objets qu'elle étudie et les objectifs qu'elle poursuit. La science *fondamentale* doit donc, par essence, être *autonome*. Son but étant d'étendre la connaissance du monde extérieur, elle se doit de rester la plus éloigné possible des intérêts immédiats émanants de l'*extérieur* de la sphère scientifique. A l'opposé, la recherche prenant en charge la résolution de problèmes pratiques sera qualifiée de *finalisée*, c'est à dire guidée par la nécessité d'apporter des solutions à un besoin concret. D'autre part, Bush codifie les relations que doivent entretenir ces deux types de recherche. De la recherche fondamentale découlent des applications potentielles, selon un *modèle linéaire* plaçant toute innovation technologique et toute connaissance valide du monde sous la coupe d'une science fondamentale autonome. Par cette ligne argumentaire, Bush crée donc un lien direct entre autonomie et utilité: une science ne sera *utile*, à la fois sur le plan pratique et sur le plan épistémique, que si elle est *autonome*.

Ce modèle est, à première vue, satisfaisant, puisqu'il flatte un grand nombre de «vieilles hypothèses culturelles donnant la priorité au travail de l'esprit sur le travail des mains, et donc à la création de la connaissance scientifique sur l'expertise technique²». Il entre également en résonance avec la figure du *génie*, dont les talents ne peuvent s'exprimer que dans l'assurance grisante d'une totale liberté de penser. Or, la science, selon une idée classique, est largement guidée par ces esprits hors-normes capables de formuler mieux que quiconque les subtiles lois de l'Univers. Pour reprendre la métaphore architecturale, voire architectonique, filée par Bush dans *The Builders*:

¹BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, 1945

²NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*. Issues in Science and Technology XXIX, no. 2, 2013.

D'un autre côté, il y a ces hommes visionnaires, qui peuvent deviner bien en avance quel bloc manque pour avancer rapidement une des sections de l'édifice, qui peuvent dire, par quelques subtils arguments, où il se trouve, et qui sont doté d'une troublante habileté pour le sortir des rebus et l'amener à la lumière¹

Il est donc nécessaire de garantir à ces *visionnaires* l'espace vital nécessaire à l'expression de leurs géniales intuitions. Ce lieu privilégié peut et doit être «le royaume apaisant de la science pure²». Enfin, le mérite du *modèle linéaire* est de flatter notre sens de l'*imprévisibilité* en science. C'est le constat que fait Michel Polanyi: il est impossible de prévoir les directions prises par la recherche. L'idée sous-jacente est que, réciproquement, les découvertes majeures sont le fruit de *hasard*, c'est à dire surgissent là où on ne les attend pas. L'argument construit à partir de cette notion d'imprévisibilité endosse la forme suivante: puisqu'on ne peut pas savoir à l'avance quelle direction de recherche se révélera fructueuse, autant offrir aux scientifiques la liberté de laisser jouer leurs intuitions. Dans ce cadre, l'accumulation d'exemples de grandes découvertes dues à une recherche fondamentale menée dans un autre domaine sert de *preuve*: «je n'ai pas démarré mes travaux en me disant que j'allais augmenter la capacité de stockage des disques durs. Le paysage final n'est jamais visible du point de départ», nous dit, par exemple, Albert Fert après la remise de son prix Nobel de Physique en 2007. Or, si l'on regarde à la loupe la construction de cet argumentaire, il apparaît qu'il juxtapose pêle-mêle des cas relevant de logiques de recherche bien différentes. Un exemple parmi d'autres: un article, publié dans Médiapart en mai 2010 par deux directeurs de recherche et intitulé *Rechercher sans finaliser, c'est fondamental*³, cherche à mettre en évidence le caractère essentiellement nuisible de toute forme de finalisation de la recherche. Pour ce faire, il cite un grand nombre de cas, appartenant au domaine des mathématiques:

En mathématiques, les progrès de la connaissance abstraite ont des retombées à de multiples niveaux, plus inattendus les uns que les autres. Le fonctionnement du GPS utilise des principes de la relativité générale d'Einstein qui elle-même a pu être développée grâce à l'apport des géométries non euclidiennes.

¹BUSH V. *The Builders*. Technology Review, 1945, p.3

²BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, op.cit.

³<http://blogs.mediapart.fr/edition/les-invites-de-mediapart/article/100510/chercher-sans-finaliser-cest-fondamental>

De la physique:

La recherche en physique fondamentale permet la compréhension de phénomènes dont l'utilité pratique n'est pas la motivation initiale. Albert Fert a obtenu en 2007 le prix Nobel pour son travail fondamental sur la magnétorésistance géante. Il s'agit d'un effet quantique se produisant dans les structures de films minces composées d'une alternance de couches ferromagnétiques et de couches non magnétique, par exemple deux couches de fer séparées par du chrome. Cette découverte a conduit à des débouchés technologiques imprévisibles: par exemple, le phénomène de magnétorésistance géante est très utilisé dans les têtes de lecture GMR des disques durs des ordinateurs, ce qui permet d'augmenter le stockage des données.

ou encore de la biologie:

La biologie fourmille d'exemples de découvertes fortuites, souvent essentielles. Le docteur Alexander Fleming découvrit par hasard la pénicilline alors qu'il cherchait tout autre chose à propos des staphylocoques : observant que des moisissures empêchaient la croissance de ces bactéries, sa curiosité l'amena à rechercher l'explication de ce phénomène.

Ce qui leur permet de conclure:

Au total, si l'on y regarde de près, toutes les avancées technologiques n'ont été possibles que grâce à des études théoriques dont les retombées n'étaient pas initialement perceptibles ni prévisibles.

Cette justification de l'importance d'une science fondamentale autonome est spacieuse, et ce pour plusieurs raisons. Nous n'en évoquerons, dans cette introduction, que la plus évidente. Si l'on veut bien admettre que le développement des géométries non-euclidiennes se soit faite sans aucun regard vers d'éventuelles retombées pratiques, et que la découverte initiale de l'effet GMR appartienne à la recherche pure, l'exemple de la découverte de la pénicilline suit, en revanche, une toute autre logique. Flemings, médecin, ne cherchait pas réellement *tout*

autre chose, puisque son but initial était d'éliminer les staphylocoques en utilisant les enzymes présentes dans la salive. Il s'agissait donc bien d'une recherche à intérêt pratique immédiat: la découverte de substances capables de soigner les infections bactériennes. Flemings a donc, *d'une certaine manière*, trouvé ce qu'il cherchait. La part de hasard nécessaire à la découverte a ici choisi d'élire domicile non pas dans le «royaume apaisant de la recherche pure», mais bel et bien dans une démarche de recherche tournée vers des applications pratiques, c'est à dire, au sens de Bush, *finalisée*.

L'accumulation d'exemples trop rapidement analysés nuit donc clairement à la bonne tenue de l'argument. Afin d'en creuser plus rigoureusement la pertinence, il convient donc de lui donner un tour plus complet et plus général. La formulation du principe de *libre enquête* de John Stuart Mills est une étape dans cette voie. Dans son traité *On Liberty* (1859)¹, le philosophe britannique formule en effet l'argument dit de la *faillibilité*, pouvant se résumer comme suit: puisque personne ne peut se targuer d'être infallible, une opinion peut être vraie alors que tous ses contemporains la tiennent pour fausse. Supprimer une opinion *a priori* revient donc à risquer de se priver de la possibilité de changer une erreur pour une vérité. Pour le philosophe contemporain Torsten Wilholt, le lien entre cet argument et la défense de l'autonomie de la science est direct:

L'inférence depuis le constat de faillibilité vers la désirabilité d'une recherche libre a gagné de la puissance et de la popularité grâce au traité de Mill, *On Liberty* (...). Une version contemporaine de l'argument de la faillibilité peut se concevoir ainsi. Tous les jugements *a priori* qui émettent une opinion sur la fécondité des projets de recherche peuvent se tromper. Il ne peut pas être exclu que certains projets qui sont jugés comme peu recommandables s'avéreront fructueux. Donc, les scientifiques devront choisir leur projet librement, *de telles manières qu'une grande diversité d'approches soient poursuivies*².

Pour passer du constat d'*imprévisibilité* à l'affirmation d'une nécessaire liberté des scientifiques de définir leurs thèmes de recherche, il faut donc supposer que toute considération externe au champ concerné (comme les objectifs pratiques imposés par la société) *appauvrira épistémiquement* la production scientifique. Autrement dit, des scientifiques laissés autonomes maximiseront le nombre de pistes de recherche explorées, et donc leur chance de parvenir à des découvertes majeures, pouvant donner lieu à des

¹MILL J-S. *On Liberty*, 1859

²WILHOLT T. *Scientific freedom: its grounds and their limitations*. Studies in History and Philosophy of Science 41 , 2010, p.176

applications intéressantes. A l'inverse, leur imposer la résolution d'un problème précis réduira automatiquement la diversité des voies d'investigation explorées. Cet argument, que S. Ruphy appelle *argument de l'appauvrissement épistémique*¹, est tout à fait central pour donner du sens à toute défense de l'*autonomie* de la science comme garantie de son *utilité*. Or, il est souvent passé sous silence, et, pis, ne reçoit que très rarement de véritable justification. La raison en est, très certainement, la difficulté à en bâtir une démonstration, qu'elle soit théorique ou empirique. Comment savoir si un champ de recherche donné *se serait* développé plus rapidement *si* la recherche y avait été plus autonome? Comment savoir si la construction d'accélérateur de particules servira un jour à guérir le cancer? A ce genre de questions, aucune réponse ne saurait bien évidemment être apportée, ni par l'un, ni par l'autre camp. Toute opinion tranchée ne pourrait être que le fruit d'une croyance de peu de valeur épistémique: confiance aveugle en la science comme outil de déchiffrement du monde, ou railleries faciles contre les physiciens fondamentalistes flottant dans les nuées paisibles de la science pure, où s'élaborent des théories aussi belles qu'inutiles. Des exemples peuvent toujours être trouvés; mais l'on sait bien que ces derniers possèdent le vice de leur vertu: ils n'ont de valeur tant qu'aucun esprit contrariant n'aura assez fouillé l'Histoire pour en dénicher la réfutation. Or, la logique de la découverte est complexe à déchiffrer, et les siècles d'investigation scientifique grouillent donc d'exemples... et de contre-exemples. Si l'on évoque le caractère désintéressé de la géométrie non-euclidienne, on pourra rétorquer avec raison que les logarithmes tirent leur origine des calculs astronomiques utiles à la navigation. S'il est vrai que la découverte de la structure de l'ADN est à mettre au crédit de la biologie fondamentale, que saurait-on des processus d'infection si Pasteur n'avait pas essayé de mettre au point ses vaccins? L'insolubilité du problème peut néanmoins être modérée si on introduit une notion de *temporalité*. Si l'utilité à *long terme* de la science pure est une question épineuse, en revanche son utilité à plus court terme, c'est à dire ses liens réels avec l'innovation technologique, peuvent être analysés. Il est toujours possible de comparer l'organisation d'une recherche autonome à celle d'une recherche finalisée, et de tenter d'en tirer des éléments en faveur de ou *contra* l'argument de l'appauvrissement épistémique. Autrement dit, il s'agit de tenter de décoder la structure des modes d'acquisition du savoir théorique et pratique dans un champ donné, d'un point de vu descriptif d'abord, et normatif éventuellement. Dans ce type de réflexion, il est clair que le domaine d'étude est crucial: les relations entre science pure et science appliquée ne sont évidemment pas les mêmes en astrophysique et en biologie. De

¹RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal, 2012

manière générale, on peut prévoir que lorsque la volonté de connaître et le besoin urgent d'apporter des solutions aux problèmes concrets posés par la société coexistent, le problème du choix de la meilleure option d'organisation et de pilotage de la recherche se pose. Une analyse fine est donc toute à la fois nécessaire, et facilitée par la tension permanente qui s'y exerce entre science *pure* et science *appliquée*.

Dans cette optique, le thème de la lutte contre le cancer semble donc bien adapté à ce type d'étude. Son rang de *fléau social*, bien ancré depuis la début du XX^{ème} siècle, fait du cancer un champ d'investigation perpétuellement tendu entre la volonté de *connaître* et la nécessité de *guérir*. Les relations qu'ont entretenues et qu'entretiennent la biologie fondamentale et la pratique clinique dans ce domaine peuvent donc servir de cas d'étude intéressant pour justifier ou tempérer la nécessité, pour l'État, de garantir un vaste espace de liberté dédié à la science fondamentale. Le cas de la lutte contre le cancer est d'autant plus intéressant que le gouvernement français s'est récemment lancé dans des Plans Cancer dont le but est explicitement d'investir dans une recherche programmatique contre la maladie. Cette décision a, comme on s'en doute, déclenché des vagues de protestations chez les scientifiques, toujours au nom de l'argument de l'imprévisibilité, justifiant la valeur épistémique d'une science autonome:

Les Plans Cancer (...) comportent plusieurs aspects. Certains concernent l'encadrement des soins, et ce n'est pas la question ici. Côté recherche, en revanche, il y a une imposture qu'il faut dénoncer. Cette imposture, c'est l'idée que pour vaincre le cancer, il faudrait concentrer les moyens sur le développement d'une recherche finalisée. On sait pourtant depuis bien longtemps que la recherche n'avance pas linéairement, que les découvertes décisives surviennent le plus souvent de façon inattendues au cours de l'exploration de terrain nouveaux et de thèmes audacieux et risqués¹.

Cette forme de prise en main par l'État de la recherche est donc mal vécue. Or, on peut se demander jusqu'à quel point ce front uni face à ce qui est perçu comme une tentative de détourner la science de ses objectifs véritables n'avance pas à contre-courant. Car les attentes de la sociétés vis-à-vis de la science ont profondément changé depuis l'époque de Bush. Comme le note S.Ruphy², nos démocraties contemporaines ont des questions précises à poser à la science: quel sera l'ampleur du réchauffement climatique? Quel est l'impact de l'usage des

¹[Blogs.mediapart.fr/edition/au-coeur-de-la-recherche/article/201011/plan-cancer-plan-alzheimer-la-recherche-en-souffrance](https://blogs.mediapart.fr/edition/au-coeur-de-la-recherche/article/201011/plan-cancer-plan-alzheimer-la-recherche-en-souffrance)

²RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal, 2012

téléphones portables? Les OGM sont-ils réellement dangereux? On n'attend plus des chercheurs qu'ils nous livrent des solutions potentielles à des problèmes encore inexistant, mais qu'ils fournissent des réponses précises à des questions urgentes. Si l'on combine cet argument avec l'idée que la science fondamentale coûte cher, et que nos démocraties contemporaines ont de moins en moins d'argent à injecter dans les laboratoires, il sera difficile de lutter contre une tendance qui semble de plus en plus affirmée: *les objectifs de la science s'extériorisent*. Face à ce constat, deux solutions s'offrent à nous. La première, largement répandue dans le monde académique, consiste à crier à la mercantilisation d'un monde obnubilé par la rentabilité et l'efficacité, et qui perd de vue la beauté intrinsèque de la recherche fondamentale. Cri de nostalgie souvent, jurant contre une société, qui, en vivant trop vite, en oublie que le temps de la recherche ne peut ni ne doit être le temps de l'innovation à profit immédiat. Cri de menace aussi, promettant à tout gouvernement délaissant la recherche fondamentale un assèchement du progrès technologique, moteur de la croissance. Cri de mépris enfin, contre des politiques qui s'arrogent un droit d'ingérence dans les laboratoires en ne connaissant strictement rien au mystérieux processus de la découverte scientifique. La deuxième option nous semble plus raisonnable. Elle consiste à prendre acte de la tendance générale à l'extériorisation des objectifs de la science, et à en étudier rigoureusement les conséquences épistémiques. Si l'on ne peut pas empêcher les États de désirer une recherche plus productive, il convient de déterminer avec précision les limites *épistémiquement acceptables* de leur action. Il faut noter ici qu'au niveau épistémique se rajoute le niveau éthique, dont nous ne traiterons pas dans ce mémoire. Philip Kitcher¹, notamment, a bien montré qu'une rhétorique d'entière liberté d'enquête n'est pas adaptée à nos sociétés contemporaines; les États doivent avoir un droit de regard sur les voies d'investigation empruntées. Il est donc inévitable de penser un certain contrôle externe sur la marche de la science. Encore faut-il définir quelles formes ce contrôle doit prendre. Un refus en bloc de toute finalisation ne fera qu'exclure définitivement les scientifiques de ce débat; ils devront alors accepter soit de prêcher dans le désert, soit de se conformer à une nouvelle organisation de la recherche qu'ils n'auront pas choisi. Il apparaît donc indispensable de réfléchir posément aux différentes options de pilotages de la science. Cela passe d'abord par un approfondissement rigoureux de l'argument de l'*appauvrissement épistémique*. La science doit-elle impérativement être parfaitement autonome pour être utile? Le terme *utilité* revêt ici un double sens. En premier lieu, il s'agit de l'utilité pratique, c'est à dire la capacité à répondre

¹KITCHER P. *Science, Vérité et Démocratie*, Presses Universitaires de France, 2010. Trad. Stéphanie Ruphy.

à des problèmes concrets. A un deuxième niveau, il s'agit de la possibilité de fournir une explication épistémiquement fiable des phénomènes naturels. Ces deux aspects sont plus ou moins connectés. Dans certains cas en effet, une forme de savoir général sur le monde est clairement nécessaire à l'innovation; c'est le cas de la bombe atomique ou des GPS, par exemple. Dans d'autres, l'utilisation d'un outil peut se faire durant de longues années sans avoir aucune connaissance de son fonctionnement. Les exemples sont nombreux, de la boussole à l'aspirine. Tout travail visant à étudier les liens entre utilité et autonomie devra donc également se pencher sur les liens unissant *savoir* et *savoir-faire*. Encore une fois, la lutte contre le cancer, avec son lot de tâtonnements empiriques et la difficulté à mettre au point une théorie consensuelle, nous paraît être une étude de cas bien adaptée à ce genre de questions.

Ce mémoire a donc pour objectif d'étudier les liens entre l'autonomie de la science et son utilité, en prenant pour cas d'étude la lutte contre le cancer. Deux angles d'attaque seront mis à contribution. Une partie descriptive, tout d'abord, centrée sur l'analyse historique de l'évolution des modalités de la recherche anti-cancer, et une partie plus normative, visant à analyser des arguments plus généraux concernant les rapports de la science fondamentale et de la science appliquée. Les chapitres 1, 3 et 5 brossent un historique rapide de la lutte contre le cancer, du début du XXème siècle aux Plans Cancer des années 2000. Notons que ce travail ne cherche évidemment pas à être exhaustif sur le plan de l'analyse historique. Son objectif est de récolter des observations utiles au développement d'un argumentaire cohérent. En conséquence, nous nous sommes servis aux sources les plus immédiatement accessibles, ce qui conduit à des sauts spatio-temporels. Le premier chapitre est ainsi consacré quasi-exclusivement à la lutte contre le cancer en France dans la première moitié du XXème siècle. Pour la suite de l'analyse historique, nous passerons outre Atlantique, pour observer les effets du rapport de Bush sur la structure de la recherche américaine dans la seconde moitié du XXème siècle. Enfin, pour donner l'illustration d'une recherche ouvertement finalisée à l'échelle nationale, nous détaillerons les mesures des Plans Cancer en France (2003-2007 et 2009-2013). Le chapitre 2 est dédié à une revue de littérature des débats autour du modèle linéaire, issu du rapport de Bush (1945). Cela nous permettra de replacer nos observations historiques dans le champ des arguments en présence, et de mettre en évidence la valeur épistémique certaine de la science finalisée. Le quatrième chapitre permettra de proposer le concept de *pluralisme pragmatique* comme justification théoriques à nos observations historiques.

Chapitre 1-La lutte contre le cancer dans la première moitié du XXème siècle: aspects historiques et épistémiques

Résumé

Ce premier chapitre nous permet, tout d'abord, d'introduire le thème classique des relations unissant la médecine à la biologie. Un premier courant de pensée, d'inspiration bernardienne, stipule que les progrès de la thérapeutique passent nécessairement par la soumission de l'*art de guérir* à une biologie fondamentale générant des modèles globaux de fonctionnement des organismes. Une analyse fine des processus de découverte en médecine suggère à l'inverse que les spécificités du raisonnement clinique en font un outil de choix pour bâtir des connaissances fondamentales. L'analyse historique des modes d'acquisition d'un savoir théorique et pratique sur le cancer dans la première moitié du XXème siècle apporte des éléments de réflexion intéressants au débat. Nous montrons que le développement de deux outils cliniques de lutte contre le cancer -la chirurgie et la radiothérapie- a suivi une première phase centrée sur la pratique du soin. Le foisonnement des observations cliniques, associé à la diversité des cadres interprétatifs utilisés, a fortement enrichi les représentations médicales de l'objet *cancer* en particulier, mais également des organismes vivants en général. En rendant possible la formulation d'hypothèses à partir d'une mosaïque d'observations, le raisonnement de type *abductif* offre ainsi à la pratique clinique une valeur épistémique certaine. Enfin, nous mettons en évidence la progressive prise d'autonomie des *sciences biologiques* vis-à-vis des problématiques soulevées par le soin. De fait, la lutte contre le cancer s'immisce alors dans le débat sur les relations entre science *fondamentale* et science *appliquée*, dont nous détaillerons les enjeux dans le chapitre suivant.

I) Introduction

Si le siècle de Pasteur avait démystifié de manière fulgurante la plupart des grands fléaux sanitaires qui décimaient les populations, le cancer est, lui, resté à la marge de cette marche du progrès. En 1937, lorsque le magazine américain *Fortunes* titrait: «Cancer, la grande obscurité»¹, il témoignait ainsi de la déception, de la peur, et de l'incompréhension générale face à l'impuissance de la médecine à trouver des réponses convaincantes à ce qui était devenu, depuis le début du siècle, le fléau des temps modernes². Ce statut d'ennemi sanitaire numéro un a alors poussé les États occidentaux à mettre en chantier de grandes politiques anti-cancer. La création du National Cancer Institute aux États-Unis (1937) est emblématique de cette démarche. La «lutte contre le cancer» devient multiforme: médicale, politique, économique. Construire un *savoir* sur le cancer, développer et commercialiser des thérapies, communiquer au grand public les avancées médicales, encadrer les pratiques sociales considérées comme à *risques*, impliquer de manière visible le pouvoir politique dans une lutte globale: tels en sont les enjeux. De fait, ce thème de la «lutte contre le cancer» est devenu un classique de la littérature médicale, sociologique et historique. Un rapide coup d'oeil sur la vaste bibliographie consacrée au sujet nous indique l'étendue des champs disciplinaires qu'il recouvre. Ainsi, se pencher sur le déploiement du combat contre le cancer, c'est tout à la fois tenter d'expliquer comment un mal connu depuis trois mille ans s'est mué, en moins d'un siècle, en fléau social; étudier comment l'élaboration des stratégies anti-cancer ont précipité les mutations modernes du monde médical; ou encore s'interroger sur les relations entre l'État, les politiques scientifiques, et la construction d'un savoir théorique et pratique. Ainsi, peut-on, comme Susan Sontag³, étudier le cancer comme métaphore du monde moderne, une maladie de la croissance dérégulée et de la production à outrance. La question du lien entre le développement des préoccupations sanitaires liées au cancer, et la naissance de l'hôpital moderne est également un champ de réflexion fécond. L'ouvrage du médecin et sociologue Patrice Pinell est à ce titre exemplaire. En reliant la transformation des pratiques médicales au XXème à l'émergence du cancer comme fléau social, il offre des outils de choix pour penser l'évolution des rapports entre cancer, médecine, biologie, et politique.

¹Cité par MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit. p.41

²PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, Métailié, 1992

³SONTAG S. *La maladie comme métaphore*, Bourgois , 2005

Enfin, l'histoire du cancer en tant qu'objet scientifique a engendré de vastes biographies, vulgarisant le savoir contemporain sur la maladie, et rapportant les hauts faits des pionniers de la lutte anti-cancer. Citons le récent et très remarqué ouvrage de S.Mukherjee, représentant bien une certaine prise de conscience du caractère multiforme des questionnements liés au cancer:

Ce livre est une histoire du cancer. C'est une chronique d'une maladie ancienne – autrefois clandestine, évoquée dans un murmure – qui s'est métamorphosée en une entité mortelle protéiforme imprégnée d'une telle force métaphorique, médicale, scientifique et politique que le cancer est souvent décrit comme le fléau caractéristique de notre génération. Ce livre est une biographie au sens le plus profond du terme, une tentative de pénétrer l'esprit même de cette maladie immortelle, de comprendre sa personnalité, de démystifier son comportement. Mon but ultime est cependant de soulever une question au-delà de cette biographie : la fin du cancer est-elle concevable à l'avenir ? Sera-t-il possible d'éradiquer un jour et à jamais cette maladie de nos corps et de nos sociétés¹ ?

Prendre acte de la complexité biologique de la pathologie, mais également de la manière dont ses représentations sont ancrées dans la société, est le premier pas d'une démarche de *démystification* du cancer. Cette démystification est la condition nécessaire pour poser sereinement le problème de l'*éradication* de la pathologie. Or, pour ôter au cancer son halo de mystère, d'incompris, d'incontrôlé, pour, finalement, le *démystifier*, il faut créer les structures adéquates permettant de l'appréhender, de le penser, de le soigner: les hôpitaux, les laboratoires publics, les entreprises pharmaceutiques, sont autant de lieux où se construisent un savoir et où s'organisent des pratiques thérapeutiques autour du cancer. L'objectif de ce premier chapitre est d'étudier comment se sont construites les modalités d'acquisition d'un savoir théorique et thérapeutique sur le cancer dans la première moitié du XXème siècle. Pour cela, nous traiterons, dans un premier temps, de l'évolution des modes d'acquisition des connaissances scientifiques en médecine, et en cancérologie en particulier. Nous mettrons en évidence la construction progressive d'un modèle pyramidal à trois niveaux guidant la pratique médicale, depuis la biologie fondamentale jusqu'à l'observation clinique. Nous verrons comment le conflit latent entre la nécessité de soigner et la difficulté à bâtir des modèles explicatifs a généré différents modes d'acquisition d'un savoir sur le cancer, depuis la fin du XIXème siècle jusqu'aux années 1950. Concrètement, nous verrons comment les types

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op. cit. p.13

et les directions de transferts de connaissances, d'hypothèses explicatives, de modèles causaux, entre la clinique et la biologie fondamentale, ont évolué en suivant, d'une manière propre, la *scientifisation* de la médecine. Nous considérerons d'une part les pratiques thérapeutiques (comment s'est construit le *savoir-faire*), et le savoir concernant l'ontologie du cancer. Nous distinguerons alors les questionnements liés à la *nature* de l'objet scientifique étudié (qu'est-ce que le cancer?), de l'étude des *causes* menant à la manifestation de la pathologie (étiologie des cancers). L'ensemble formé par les descriptions de la *nature* du cancer d'une part et de son *déterminisme étiologique* d'autre part forment la *représentation* médicale du phénomène. Ce sont les évolutions de ces modes de construction des représentations que nous analysons dans ce chapitre.

II) La distinction médecine /biologie: aspects historiques et épistémiques

Y a t-il quelque chose qui distingue les sciences médicales des sciences biologiques, et si oui, comment se reflète ce quelque chose dans la nature des sciences médicales? Finalement, il existe aussi une distinction entre les *sciences* médicales et la *pratique* de la médecine; ainsi, peut-être que certains aspects distinctifs de la médecine viennent du fait qu'elle est avant tout une pratique, dont le but est l'amélioration de l'état de santé plutôt que la compréhension théorique ¹

La question de l'opposition entre pratique clinique, science médicale, et science biologique est un angle d'attaque classique pour qui veut statuer sur la nature des rapports du *praticien* à la *connaissance*. Un premier niveau d'étude concerne la relation privilégiée du thérapeute au patient. Le médecin ne peut ni de doit être un simple biologiste, et son lien avec le malade ne peut ni ne doit être fondée sur l'existence d'un savoir brut et parfaitement objectif: il y aurait, de manière irréductible, un *point de vue du clinicien*. On peut affirmer notamment que:

En pathologie, le psychisme du patient a toujours quelque chose à dire, qu'ignorent inévitablement le vétérinaire et l'expérimentateur ².

¹HANDBOOK OF PHILOSOPHY OF SCIENCE, *Philosophy of Medicine*, Edited by Fred Gillford, 2011, p.1.

²GILBERT-DREYFUS, *Le point de vue du clinicien*, La Nef (hors série), 1954, cité par PICARD J-F., *Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien*, Histoire de la médecine et des sciences 12, 1996, p. 98

Un deuxième niveau de questionnement est d'ordre épistémique. Intuitivement, on opposera les *sciences* biologiques et médicales, cherchant à trouver des lois générales sous-jacentes aux phénomènes, à la clinique, par essence *incertaine*:

Les interactions (entre médecine clinique et sciences médicales) reflètent celles qui existent entre la chimie et la physique d'un côté, et les applications des connaissances et théories physico-chimiques en ingénierie de l'autre. Par exemple, les sciences médicales sont plutôt concentrées sur la détermination des mécanismes, alors que la médecine clinique s'occupe des applications¹.

L'incertitude inhérente à la pratique clinique est également largement commentée. A la « méthode scientifique », considérée comme le meilleur moyen de « réduire les incertitudes sur les propositions générales ou spécifiques », Djulbegovic oppose le regard du médecin². Ce dernier est vecteur d'une dose supplémentaire d'incertitude, puisque l'application du savoir par un homme isolé introduit nécessairement une probabilité d'*erreur* –entendue comme écart par rapport au savoir pris dans sa globalité. De manière plus formelle:

L'incertitude épistémique peut être subdivisée selon que l'on considère que *quelque chose est su*, ou que *quelqu'un en particulier sait quelque chose* (...). Les médecins peuvent avoir de fortes croyances quant à l'efficacité d'un traitement, même si les sciences médicales n'ont pas encore résolu toutes les questions relatives aux bénéfices et dangerosité potentielle de ce traitement³.

Cette analyse rapide montre qu'il existe un point de tension entre les *théories* médicales, et leurs *applications* cliniques, entre la biologie et la médecine, ou encore entre la connaissance des traitements et leur prescription par le médecin. Ce point de tension a quelque chose à voir avec l'opposition entre science *fondamentale* et *appliquée*, quelque soit le sens précis que l'on donne à ces concepts. Le but de cette partie est d'éclaircir la nature de cette opposition telle qu'elle est pensée actuellement (qu'oppose-t-on exactement ?). Nous l'aborderons pour cela dans son aspect historique, puis épistémique.

1) Aperçu historique

S'il est un point très consensuel dans l'histoire de la médecine, il concerne la rupture observée entre la médecine d'inspiration hippocratique, en vigueur jusqu'à la fin du Moyen-

¹THOMSON Paul, *Theories and models in medicine*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., p.116

²DJULBEGOVIC, *Uncertainties in clinical medicine*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., p.299

³*Idem*

Age, et la montée de l'empirisme associée à la médecine de la Renaissance¹. Ce que l'on peut globalement retenir, c'est le passage d'une *théorie* médicale basée sur l'existence de quatre humeurs dont l'équilibre détermine l'état sain ou pathologique², à une *pratique* clinique basée sur l'observation, « l'ordonnancement des symptômes en entités pathologiques »³, l'anatomo-pathologie. Le développement des dissections, permettant l'arrivée des leçons d'anatomie dans les universités de médecine, signe alors l'entrée dans l'ère de la médecine moderne. Philosophiquement, il est bien admis que ces évolutions de la pratique et de l'enseignement médicaux sont concomitantes avec le développement des courants de pensée sensualistes : si, comme le proclame Condillac, « toutes nos connaissances viennent des sens »⁴, l'art de guérir ne peut se passer d'une étude empirique du corps. De ce fait, si la médecine ancienne avait pour objet d'étude privilégié la fonction, abordée de manière théorique et désincarnée, la nouvelle médecine cherchera à décrire la structure de l'organisme. Une démarche analytique de recherche des unités matérielles fondamentales du vivant se met en place. Cette évolution a été magistralement synthétisée dans l'ouvrage de référence de Michel Foucault, *La naissance de la clinique*. « Il est question dans ce livre du langage, de l'espace et de la mort ; il est question du regard », affirme Foucault dans sa préface⁵. Du langage médical, tout d'abord. Il en étudie les mutations entre la fin du XVIIIème siècle et le début du suivant. Citant les descriptions cliniques de deux pathologies, l'une réalisée par un certain Pomme en 1789, et l'autre par Bayle moins d'un siècle plus tard, Foucault note que :

Chaque mot de Bayle, en sa précision qualitative, guide notre regard dans un monde de constante visibilité, alors que le texte précédent, nous parle, sans support perceptif, des fantasmes (p.2).

Car pour l'auteur, les différences palpables de langage ne reflètent pas simplement la plus grande familiarité lexicale entretenue entre le lecteur contemporain et le médecin du XIXème : elles sont l'image d'une « mutation du discours » (p.3). Pour Foucault, « le langage

¹SIRAISI N-G, *History, Medicine and the tradition of Renaissance Learning*, The University of Michigan Press, 2007

²DUFFIN J., *History of Medicine : A Scandalously Short Introduction*. University of Toronto Press, 1999

³PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., p.27

⁴CONDILLAC, *Traité des sensations*, Ch.Houel, op.cit., p.247

⁵FOUCAULT Michel, *La naissance de la clinique*, Paris PUF, 1963, p.1

s'est mué en discours rationnel » (p.3). Cette mutation est sous-tendue par un nouveau *regard* médical : la maladie, maintenant ancrée dans le corps, modifie les objets offerts au regard positif du médecin, et « l'esprit libéré laisse venir jusqu'aux yeux la franche découpe des choses » (p.2). Les symptômes ne sont plus la manifestation d'un déséquilibre général des humeurs, impalpable et inaccessible au regard ; ils deviennent la conséquence d'une modification matérielle ancrée dans les organes. Comme l'analyse Patrice Pinell :

Les symptômes sont ordonnancés en entités pathologiques construites sur l'idée de lésion-la maladie est inscrite dans un espace local, matérialisé par le siège de la lésion que révèle l'examen anatomo-pathologique ¹.

Au niveau institutionnel, cette nouvelle pratique de la médecine s'ancre dans la spécialisation de l'hôpital dans l'analyse et le traitement des maladies. Si l'Ancien Régime avait fait de l'hôpital un établissement de charité accueillant les incurables et autres indigents à exclure du corps social, la crise révolutionnaire précipite la naissance de l'hôpital moderne. Institution d'État, tout d'abord, dont la gestion est vite confiée aux communes, et lieu d'exercice d'une médecine clinique générant de nouveaux savoirs sur la base d'une démarche donnant le primat à l'observation sur la théorie. En ce début de XIX^{ème} siècle, la médecine se tourne donc résolument vers une démarche *empiriste*, qui, en un premier temps, doit circonscrire les nouveaux objets du savoir.

Bientôt, se manifeste le besoin de dépasser cette démarche purement descriptive. Les écrits de Claude Bernard, dont les *Principes de médecine expérimentales*² constituent une synthèse, théorisent l'avènement de la *médecine expérimentale*, ou *médecine scientifique*. L'auteur historicise la pratique et le savoir médical, et se faisant, introduit une notion d'évolution, de progrès méthodologique. Il distingue trois phases d'évolution. La première, qu'il nomme « médecine révélée » correspond aux savoirs antiques, « théurgiques, c'est à dire confondus avec la religion ». Claude Bernard considère cette forme de médecine comme l'exact opposée de la médecine d'observation. Cette dernière se développe avec la deuxième phase d'évolution, « l'empirisme ». Celui-ci était tout d'abord « non-scientifique (...), basé sur un sentiment vague qui résulte d'une observation inconsciente et mal définie ». Cette première manifestation de l'empirisme se confond avec la première période *révélée* de la médecine. La

¹PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., p.27

²BERNARD Claude, *Principes de médecine expérimentale (1858-1877)*, Paris, PUF, 1947

deuxième période émerge véritablement avec l'« empirisme scientifique (...), fondé sur un sentiment clair qui résulte d'une observation exacte et précise ». Cet empirisme scientifique, il est à la base de la troisième phase d'évolution, consacrant l'émergence de la *médecine expérimentale*. Cette dernière entend déployer le schéma désormais classique de la *médecine scientifique* : Observation-Hypothèse-Expérience-Résultats-Conclusion. Cette démarche a pour but de mettre au jour et les *propriétés* des éléments constitutifs de l'organisme, et les *mécanismes* (« forces exécutives ») qui assurent le fonctionnement intégré de l'organisme, et, en conséquence, ceux qui sont à l'origine des pathologies. Ces mécanismes, il faut donc en élucider les « déterminismes étiologiques et curatifs ». En guise d'illustration, citons ses conclusions sur le rôle du foie dans la sécrétion de glucose, obtenues par excision et lavage d'un foie animal, suivie d'une mesure de la libération des sucres ; ou encore, son expérience de stimulation nerveuse par piqûre au niveau du plancher ventriculaire, l'amenant à conclure sur une origine nerveuse du diabète. Il s'agit en fait d'intégrer la médecine dans le champ du déterminisme : comme toutes les « sciences expérimentales », la « médecine expérimentale » postule que tous les phénomènes, qu'elles qu'ils soient, ont leur déterminisme absolu ». Mettre au jour ce déterminisme par des « observations provoquées », telle est le but que s'assigne la médecine scientifique. Cette médecine scientifique, elle doit se décomposer en une « médecine d'observation », qui *contemple*, et une « médecine expérimentale », qui *agit*. Il semble clair, en lisant les écrits de Claude Bernard, que le point crucial guidant la transition entre la « médecine empirique » et la « médecine scientifique » est un bouleversement de la notion d'*observation*. « L'observation provoquée » qu'est l'expérimentation est guidée par un regard particulier porté par le médecin sur le patient, regard qui lui permet de formuler des *hypotheses* à tester. Ce regard clinique, il est opposé à la cécité de l'« empirisme pur ». Ce dernier est toute à la fois « aveugle », « instinctif », et « synonyme d'ignorance ». Ce triptyque établit un lien entre la capacité à observer les symptômes significatifs, la formulation d'un lien non immédiat entre la forme de leur manifestation et les causes qui en sont à l'origine, et l'acquisition de connaissances. Si le médecin se retrouve devant une observation nouvelle, il convient de « de ne pas rester dans ces rencontres de hasard ; il faut raisonner car, ainsi que nous l'avons dit, toute notion est d'abord instinctive, puis raisonnée ». Toute observation doit servir de base à la construction d'un raisonnement, porté par une hypothèse de départ, permettent de la faire fructifier et d'en faire le point de départ de l'acquisition d'une connaissance. Cette connaissance servira ensuite la pratique clinique :

Or je ne vois pas à quoi le médecin empirique peut commander dans une maladie ; il emploie des médicaments dont l'action lui est inconnue et il tâtonne sans pouvoir distinguer le plus souvent si les effets qu'il produit sont le fait de la marche de la maladie ou de son intervention (p.73).

Le savoir acquis par la médecine scientifique, il doit alors devenir le nouvel outil d'une médecine objective débarrassée de la charlatanerie ; la frontière entre ce qui est su et ce qui ne l'est pas devient un bagage commun de la corporation médicale :

Le médecin qui n'a pas conscience de son ignorance sera nécessairement orgueilleux et infatué de son faux savoir ; il sera audacieux dans sa pratique et traitera ses malades suivant son inspiration personnelle, c'est à dire suivant toutes les fantaisies qui lui passeront par la tête (p.72).

Mais l'acquisition de cette démarche n'est pas chose aisée, et Claude Bernard le reconnaît : « ceux qui se lancent dans la médecine scientifique n'y connaissent souvent rien ». Un obstacle important qu'il met en évidence réside dans « les exigences de la médecine pratique ». En formulant une méthodologie pour la production d'un savoir, Claude Bernard a conscience du fait qu'il rentre en conflit avec la vocation thérapeutique de la pratique médicale. Pour lui, le développement de la médecine pratique ayant précédé celui de la médecine scientifique, un fossé difficile à combler s'est creusé entre la pratique et la théorie. « Mais », ajoute-t-il,

Si la pratique s'est passée souvent de la théorie, ce n'est pas, ainsi que nous l'avons déjà dit, la nature des choses qui l'a voulu ; ce sont les exigences et les difficultés scientifiques et pratiques qui n'ont pas pu s'allier. La vraie science médicale veut au contraire qu'il y ait fusion et solidarité des parties d'une même science en un seul faisceau (p.36).

Ainsi, Claude Bernard formule d'ors et déjà une rupture claire entre deux niveaux de la science médicale : la pratique clinique, et la médecine scientifique. Il tente de trouver un point de jonction entre ces deux démarches, qui tendraient naturellement à s'allier :

Car il est évident que si la théorie doit diriger la pratique, la pratique à son tour doit donner des enseignements et fournir des matériaux précieux à la science pure (p.36).

Cette formulation vague ne donne aucun outil concret nous permettant de comprendre comment le *praticien* peut se transformer en *homme de science*. Il semble clair que devant l'exigence du soin, le médecin ne peut simplement considérer ses patients comme des sources

d'*observables* devant fonder une démarche hypothético-déductive. Comment se départir de cette dose inévitable d'empirisme qui classe la pratique médicale du côté des sciences archaïques ? Arc-bouté sur la rigidité de son dogme, Claude Bernard ne peut évidemment pas répondre à cette interrogation légitime, et signe donc l'acte de naissance d'une première opposition entre médecine pratique et médecine scientifique. Cette tension est rendue plus critique encore par l'idée centrale d'une *évolution nécessaire* : « la médecine marche vers la médecine expérimentale ». Cette affirmation est appuyée à grand renfort d'expressions imagées : « le sentiment scientifique doit faire traverser l'empirisme et empêcher d'y croupir ». L'opposition est donc formulée en terme évolutif :

Au lieu de croupir dans cet empirisme non scientifique qui est un obstacle à l'évolution de la science, nous sommes au contraire dans un empirisme scientifique défini qui devient un des éléments indispensables à l'évolution régulière de la science (p76.).

Le but est donc d'éradiquer *définitivement* toute trace d'*empirisme pur* de la pratique médicale. Ainsi, succédant à une médecine « anté-scientifique » (pré-clinique pour Foucault, « révélée » puis « purement empirique » pour Claude Bernard), l'apparition d'une démarche basée sur l'observation, puis l'observation *raisonnée* initiant un raisonnement hypothético-déductif, engendre une première opposition entre médecine *scientifique* et médecine *pratique*. Alors que la première revendique sa scientificité –au sens bernardien du terme, c'est à dire sa capacité à mettre en évidence le « déterminisme étiologique et curatif »-, la deuxième est suspectée de rester emprunte de résidus d'empirisme pur, se manifestant dans une tendance aux démarches tâtonnantes et non pleinement maîtrisées.

Cependant, cette invasion de la médecine pratique par la médecine scientifique resta, pendant un long moment, toute théorique . Comme le note J-F. Picard, « si son nom est resté au Panthéon de la science, Claude Bernard a eu peu de postérité immédiate, au moins dans le milieu médical français »¹. La résistance des praticiens à la médecine scientifique, pressentie par Claude Bernard, retarda, en France surtout, l'émergence de ce qui sera nommé plus tard la *bio-médecine*. La microbiologie de Pasteur connut le même sort que la physiologie bernardienne, et les critiques qu'il subit sont tout aussi acerbes que celles proférées contre Bernard. Alors que l'Institut Pasteur devient l'un des grands acteurs de la biologie de la première moitié du XXème siècle, il aura ainsi des relations parfois complexes avec la faculté

¹PICARD J-F., *Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien*, art.cité, p.98

de médecine. Un exemple parmi d'autre : la découverte du vaccin anti-tétanique/anti-diphtérique par Gaston Ramon à la fin des années trente se heurte à l'hostilité du monde médical, qui refuse de le rendre obligatoire. L'originalité du lien entre le médecin et son patient est alors souvent invoqué pour lutter contre l'importance croissante de la biologie, « qui règne désormais en maîtresse absolue. Mais faudra-t-il », interroge G. Dreyfus, « que notre médecine française finisse par perdre son caractère de médecine individuelle d'inspiration humaniste, qu'elle cesse d'être ce colloque singulier entre un malade et son médecin ¹ ? ». Le caractère objectif, dépersonnalisé de la biologie s'oppose donc à la relation individuelle, incarnée, du praticien et du patient, pour former une conception dualiste de la médecine. Si le biologiste *sait*, le médecin *sait faire*. On retrouve donc, jusque dans les années 50, l'idée selon laquelle la pratique médicale doit garder une part de l'*intuition* (de l'*instinct*, pour reprendre la terminologie de Claude Bernard) individuelle du médecin. Cette tension se reflète dans l'organisation des études, qui donne peu à peu, quoique difficilement, une place croissante aux sciences dites *fondamentales*. Notamment, « une réforme des études médicales est entreprise, qui renforce le poids des disciplines *fondamentales* dans la formation des étudiants » ². C'est, notamment, l'introduction, en 1893, d'un certificat de sciences physiques, chimiques, et naturelles (PCN) -qui ne se muera en PCB (physique, chimie, biologie) qu'en 1936. Les relations réciproques du monde hospitalier et d'un corps d'enseignants-chercheurs qui se constitue progressivement sont également symptomatiques, et les médecins qui se consacrent à la recherche en laboratoire se séparent du monde hospitalier. La fin du XIX^{ème} et la première moitié du XX^{ème} voient donc se cristalliser un conflit qui concerne finalement la *biologie* et la *pratique clinique*. Ce terme de *biologie* recouvre, selon les époques, à la fois la physiologie expérimentale d'inspiration bernardienne, la microbiologie, et les sciences naissantes que sont la biologie moléculaire (dans les années 1930) et la biologie cellulaire. La fondation du CNRS en 1939 oblige à poser des questions de fond sur les rapports de la médecine à la biologie, ce qui catalyse l'éclosion, à la fin de la Seconde Guerre Mondiale, d'un mouvement de réaction « contre le conservatisme à la fois politique et scientifique du milieu médical ambiant » ³. Pour ces néocliniciens, il s'agit de modifier en profondeur la pratique hospitalière en y introduisant la recherche biologique. Peu

¹GILBERT-DREYFUS, *Le point de vue du clinicien*, La Nef (hors série), 1954, cité par PICARD J-F., *Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien*, art.cité, p.98

²PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., p.84

³PICARD J-F., *Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien*, art.cité, p.99

à peu, par la création des CHU (fruit de la fusion entre les hôpitaux et les facultés de médecine), par la mise en place de l'INSERM, les liens entre *pratique* clinique et *recherche* médicale se modifient : c'est l'émergence de la *biomédecine* , et son pendant, la *recherche biomédicale*. La consultation des documents officiels et des textes de loi concernant l'organisation de la recherche biomédicale en France, ainsi que de la description qui en est faite par l'INSERM permet d'en cerner les caractéristiques. Selon le Document d'orientation de la recherche biomédicale¹, celle-ci concerne:

l'application des sciences naturelles, de la biologie, et de la physiologie en particulier, à la médecine. Elle comprend notamment la recherche clinique, recherche appliquée à l'homme, dont la finalité est le progrès des techniques de soin.

L'INSERM précise qu'elle doit, d'une part, « se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques », et d'autre part, « viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition »². On constate donc une tension essentielle entre l'utilisation de connaissances issues des sciences fondamentales, et une contribution à cette *connaissance scientifique de l'être humain*. Cette double dimension de la recherche biomédicale se retrouve dans les dispositifs légaux réglementant son rapport aux différents *objets* sur lesquels elle porte. On a d'abord, bien évidemment, le corps humain : c'est le versant *recherche clinique*, étroitement encadré par des protocoles précisément définis. Ces protocoles d'essai clinique sont largement diffusés auprès du grand public, sollicité pour participer aux études. Citons parmi les méthodologies abondamment utilisées aujourd'hui les Essais Cliniques Randomisés (ECR)³. D'autre part, la législation porte aussi sur les « produits sanguins labiles, les tissus ou organes d'origine humaine ou animale et sur les préparations de thérapie cellulaire »⁴. Enfin, la législation prévoit également l'utilisation de cellules humaines : la biomédecine a donc un large spectre d'objets d'étude, de la cellule à l'organisme. Son but est de mettre en place de nouvelles thérapies en se basant sur les avancées scientifiques les plus récentes, et de les tester en clinique. Parallèlement, cette démarche doit ainsi permettre d' *étendre la connaissance scientifique de l'être humain*. Le

¹Ministère de la Santé, *Document d'orientation de la recherche biomédicale et en santé*, 2010

²<http://extranet.inserm.fr/informations-juridiques/recherche/recherches-biomedicales>

³<http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>

⁴<http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/>

concept de *recherche biomédicale* semble donc absorber, au moins en partie, le conflit latent entre biologie et pratique thérapeutique. En ayant pour objectif de créer et de tester des traitements à partir des connaissances fondamentales, elle met en œuvre ce vœu cher à Claude Bernard d'intégration de la connaissance scientifique dans la pratique thérapeutique. Par le biais de la recherche biomédicale, c'est bien la *médecine scientifique* bernardienne qui triomphe et impose le rythme de ses avancées à un *art de guérir* qui lui est entièrement tributaire.

2) Recherche fondamentale et pratique clinique dans le processus de découverte.

Les penseurs actuels de philosophie de la médecine se soucient grandement du conflit latent entre *biologie* et *pratique médicale*. Paul Thomson reprend la terminologie bernardienne pour souligner la différence entre une « médecine scientifique » et une « médecine clinique ». La première a pour vocation de mettre en place des « modèles », qui sont « une description de l'ontologie et de la dynamique d'un système physique »¹. Un exemple de modèle en science médicale est le contrôle de la glycémie par l'insuline : il doit décrire ce que *sont* les différents acteurs (l'insuline, le pancréas, les canaux à glucose de la membrane cellulaire), et les relations qu'ils entretiennent. Les modèles de ce type ont plusieurs propriétés. Tout d'abord, pour Paul Thomson, ils constituent le point de jonction entre les sciences médicales et les « sciences naturelles et biologiques » : grâce à eux, « la recherche médicale est intimement connectée au reste de la science, et en partage la profondeur théorique, la sophistication et le pouvoir explicatif ». Ces modèles, outil de travail de la science médicale, sont décrits par trois points fondamentaux. Premièrement, ils « constituent un large éventail de connaissances » ; deuxièmement, ils fournissent des « explications robustes », c'est à dire des « réponses aux *pourquoi ?* » (*why questions*) ; enfin, ils sont « la seule voie d'interprétation des observations empiriques ». Ces trois caractéristiques servent à établir les différences fondamentales entre la *médecine scientifique* et la *médecine clinique*. Cette dernière ne peut notamment jamais donner d'explications, mais simplement *des relations causales isolées* : « l'information minimale qu'on l'on obtient d'un Essai Clinique Randomisé, c'est à dire sans faire appel aux mécanismes connus par la théorie, ne fournit qu'une relation causale isolée ». En bref, « la médecine scientifique est la *raison d'être* de la médecine clinique ». La médecine scientifique est donc dotée d'une double valeur: *épistémique* tout d'abord, puisqu'elle fournit des modèles explicatifs permettant

¹THOMSON Paul, *Theories and models in medicine*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., p.116

d'interpréter les observations et d'en prédire de nouvelles, et *thérapeutiques*, puisqu'elle conditionne la construction de tests cliniques. On retrouve également le même regret que chez Claude Bernard: la construction d'une médecine première essentiellement basée sur la clinique serait à l'origine de la difficile cohabitation entre les deux niveaux de la recherche médicale. Alors que dans les autres sciences naturelles, telles que la physique et la chimie, les *applications* auraient découlé de la science *fondamentale*, on a cherché à *guérir* avant de *connaître* :

En médecine, cette séparation (science fondamentale/appliquée) est largement absente, et les applications cliniques dominent, ce qui se traduit par des tensions dans les démarches, une instabilité méthodologique, et une mise à l'écart de la théorie ¹.

Ce point de vue exprime donc le désir d'une nette séparation entre médecine scientifique et médecine clinique, avec une domination épistémique et thérapeutique de la première, assimilée à la science fondamentale. Toute indépendance donnée à la pratique clinique est assimilée à un retour vers une médecine archaïque, où l'instinct du praticien prime sur les connaissances établies par une démarche scientifique adéquate. Cependant, notons que l'expression « science médiale » ne désigne pas exactement pas la même chose aujourd'hui et dans les textes de Claude Bernard. Pour ce dernier, manifestement, la science médicale est une démarche *d'expérimentation active* visant à démontrer une hypothèse simple. Ici, la science médicale est caractérisée par la formulation de *modèles généraux* visant à expliciter en termes mathématiques la dynamique de systèmes complexes. On voit donc se dessiner un troisième niveau de recherche, cherchant à formuler des modèles explicatifs globaux rendant compte des grandes fonctions de l'organisme, et de ses pathologies. Ce niveau d'investigation permet de faire le lien entre la médecine et la biologie, en tant que science fondamentale ayant pour objectif de décrire la nature et la fonction des éléments impliqués dans les processus vitaux, de la cellule à l'organisme. Comme le dit Thomson, science médicale et biologie partagent alors les mêmes *objectifs* et les mêmes *méthodes*. Il est donc d'ors et déjà possible de pressentir le schéma suivant, qui sera discuté, illustré et complété dans le cas de la recherche en cancérologie. Pour *décrire* et *soigner* les pathologies, une organisation pyramidale à trois niveaux se serait peu à peu mise en place. Au sommet (niveau 3), une science médicale, liée de très près à la *biologie fondamentale*, décrypte les éléments constitutifs du vivant et les relations saines ou pathologiques qu'ils entretiennent. Elle formule des modèles explicatifs

¹*Idem*

décrivant des mécanismes et permettant de remonter au déterminisme étiologique des symptômes observés en clinique. Ce premier niveau de description nourrit une démarche de recherche expérimentale *biomédicale*, au carrefour entre la biologie fondamentale, et la clinique. Comme nous l'avons développé précédemment, ce deuxième niveau d'investigation utilise les connaissances construites au niveau 3 pour mettre en place des thérapies, et les tester dans le cadre d'essais cliniques encadrés (*recherche clinique*). Enfin, le niveau de base (niveau 1) est la pratique médicale elle-même, dont la « raison d'être » réside dans les connaissances construites au niveau 3. Cependant, ce modèle ne permet pas de définir clairement et de manière satisfaisante les relations que doivent entretenir le niveau de la pratique médicale avec la *science médicale*. On peut certes, comme Paul Thomson, regretter l'absence de séparation méthodologique nette, qui permettrait, à l'instar des relations qu'il évoque entre science *fondamentale* et science *appliquée*, de faire dépendre la pratique médicale exclusivement des connaissances provenant de la biologie. On peut également critiquer, comme Claude Bernard, la démarche empirique aveugle et instinctive d'un praticien n'agissant pas selon des usages codifiés répondant à une connaissance provenant de la physiologie expérimentale. Il n'en reste pas moins que, dans les faits, la pratique clinique s'est longtemps refusée, et se refuse encore, à être considérée simplement comme une application directe de la biologie fondamentale¹. Si l'on suit P.Thomson, toutes les formes d'ingénierie se définissent sans complexe comme des branches appliquées des sciences physiques et chimiques; or, de son propre aveu, la relation entre biomédecine, biologie, science médicale, et la pratique clinique n'est à l'évidence pas si triviale. La nécessité absolue de l'action thérapeutique face à la maladie explique sans doute ce désir d'indépendance de la pratique face à la théorie. Il faudra nécessairement s'interroger sur les conséquences épistémiques de cet état de fait, mais avant d'aborder cette question, notons un deuxième problème posé par le modèle précédent : celui du statut de la *découverte médicale*, c'est à dire le(s) processus menant à l'accumulation de connaissances théoriques ou pratiques. Si la science médicale (c'est à dire les niveaux 2 et 3) fournit toutes les clés théoriques pour expliquer les observations, mettre en place les traitements, et les protocoles de justification clinique de leur efficacité, et qu'un mouvement *descendant* du fondamental vers l'appliqué impose la domination épistémique de la biologie, comment se réalise l'accroissement des « connaissances scientifiques sur l'être humain » qui est un des objectifs de la recherche

¹GILBERT-DREYFUS, *Le point de vue du clinicien*, La Nef (hors série), 1954, cité par PICARD J-F., *Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien*, art.cité, p.98

biologique et biomédicale ? Claude Bernard avait donné une piste, en mettant à la base de sa démarche hypothético-déductive de construction des connaissances une étape d'*observation*. Mais encore faut-il détailler comment peut se faire le passage de l'observation à la formulation des *hypothèses*. Les travaux de Paul Thagard^{1,2} nous fournissent des outils intéressants pour aborder ce problème. Ses études sur les processus de découverte en médecine permettent de mettre en valeur les processus psychologiques conduisant de l'observation à la formulation d'hypothèses, puis à leur justification. Un des exemples qu'il choisit de décrire concerne la découverte de l'origine bactérienne des ulcères stomacaux, ayant valu un prix Nobel (2005) à Barry Marshall et Robin Warren. Il lui permet d'identifier « deux processus psychologiques distincts » fondant la découverte « questionnement et recherche d'une part, et sérendipité d'autre part ». Le récit qu'il en fait est le suivant.

La découverte initiale de Warren des bactéries gastriques, réalisée accidentellement durant son travail quotidien de pathologiste, était entièrement sérendipiteuse. Warren a réagi à l'observation de ces bactéries avec surprise, étant donné qu'il était admis que les bactéries ne pouvaient pas survivre dans l'environnement acide de l'estomac. Cette surprise, alliée à sa curiosité, l'a mené à générer un questionnement concernant la nature et la possible signification médicale de cette bactérie. Warren engagea un jeune gastro-entérologue, Barry Marshall, pour l'aider à chercher des réponses à ces questions. Après avoir examiné la littérature bactériologique, ils conclurent que la bactérie faisait partie d'une nouvelle espèce, baptisée *Helicobacter Pylori* (...). Warren avait observé que la bactérie était associée avec une inflammation de l'estomac, et Marshall savait que cette inflammation est associée à un ulcère, ils formulèrent donc l'hypothèse que la bactérie pouvait être associée avec les ulcères. En 1982, une étude utilisant l'endoscopie et des biopsies révéla que les patients présentant des ulcères étaient beaucoup plus souvent infectés par la bactérie que les patients sans ulcères. Ils supposèrent donc que la bactérie causait les ulcères, par analogie avec les nombreuses maladies qui avaient été identifiées depuis Pasteur (...). Quelques années plus tard, ils découvrirent un régime impliquant un mélange d'antibiotique efficace pour éradiquer la bactérie, et au début des années 1990, de nombreuses études internationales montrèrent que cette éradication soignait souvent les ulcères³.

¹THAGARD Paul, *Patterns of medical discovery*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., p.187

²THAGARD Paul, *Scientific Discovery and Technological Innovation : Ulcers, Dinosaur Extinction, and the Programming Language Java*, University of Waterloo, Canada, 2000

³THAGARD P., *Patterns of medical discovery*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., p.187

Thagard déduit de cet exemple un schéma de la découverte en médecine, et complète le dogme hypothético-déductif de Claude Bernard. L'observation première (des bactéries peuvent survivre dans l'estomac), créant la surprise, génère un questionnement. Ce questionnement pousse à rassembler d'autres données (ces bactéries sont souvent associées à une inflammation, et l'inflammation est une caractéristique des ulcères). Un processus d'*abduction* permet alors de générer l'hypothèse à démontrer. Décrit notamment par Peirce comme le troisième type d'inférence, complétant l'*induction* et la *déduction*, l'*abduction* est un raisonnement que l'on peut formaliser de cette manière :

Le fait surprenant C est observé ; mais si A était vrai, C irait de soi ; il y a donc des raisons de soupçonner que A est vrai ¹.

Autrement dit, l'abduction permet en fait «de générer une hypothèse à partir d'une mosaïque de faits»². Ce raisonnement abductif, initié par une observation surprenante, est ensuite complété par une étape de *recherche* permettant, *via* un raisonnement de type hypothético-déductif, de valider l'hypothèse précédemment formulée. Ce modèle de la découverte scientifique est très proche de celui décrit par Peirce. Pour ce dernier, l'*abduction* (génération d'une hypothèse), précède une phase d'*induction* (observations répétées venant appuyer l'hypothèse), et de *déduction* (raisonnement amenant à confirmer définitivement l'hypothèse). En ce sens, l'abduction est «la seule espèce de raisonnement susceptible d'introduire des idées nouvelles»¹. Afin de comprendre comment est motivée la mise en place d'un raisonnement abductif, Paul Thagard relie cette description de la méthode scientifique à un schéma psychologique très général, «impliquant un mélange de sérendipité, de questionnement, et de recherche»³. Une observation inattendue génère un état de surprise ; ce dernier, allié à la curiosité naturelle du chercheur, et à un besoin sociétal (ici, améliorer les traitements des ulcères), pousse à formuler un questionnement (quelles sont ces bactéries et ont-elles une implication médicale ?). Ce questionnement conditionne l'émergence d'une hypothèse (*Helicobacter Piloni* est responsable des ulcères), qu'une étape de recherche permettra de justifier. Pour Paul Thagard, ce schéma concerne aussi bien les découvertes scientifiques -telles que l'origine bactérienne des ulcères, ou encore la «découverte que

¹TIERCELIN C., *Peirce et le pragmatisme*, PUF, 1993

²THAGARD P., *Patterns of medical discovery*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., p.187

³THAGARD Paul, *Scientific Discovery and Technological Innovation : Ulcers, Dinosaur Extinction, and the Programming Language Java*, art. cité, p.125

l'extinction des dinosaures était liée à la chute d'un astéroïde »³-, que les innovations technologiques. Ce pont jeté entre les avancées dites *fondamentales* et les innovations technologiques (c'est à dire relevant de la science dite *appliquée*), par delà l'organisation pyramidale de la recherche, sera commenté par la suite. Remarquons également, avec Thagard, que le passage de l'étape de collecte d'une mosaïque d'*observations* à la formulation d'une *hypothèse* provoque de nombreux changements conceptuels, dont l'un deux est «l'introduction du nouveau concept d'*Helicobacter Piloni* ». D'autre part:

La découverte que les ulcères étaient causés par des bactéries produisit une reclassification importante des maladies stomacales (...). A partir du travail de Marshall et Warren, les ulcères ont été re-classifiés comme des maladies infectieuses.

En conséquence, cette découverte «impliqua la génération et la révision des représentations mentales». Cette modification importante des *représentations* a donc pour origine la pratique clinique, située à la base de la formulation d'une hypothèse de départ, et ayant un rôle central dans le processus de justification. Cela n'a rien d'étonnant. Il est bien connu, et l'exemple de Paul Thagard le confirme, que les procédés d'abduction sont une des bases du raisonnement clinique^{1,2}. En rassemblant une mosaïque de faits pour formuler une hypothèse, le clinicien l'emprunte de manière routinière pour résoudre des problèmes *mal définis*. Finalement,

la théorie générale de l'abduction permet d'unifier la démarche hypothético-déductive bernardienne et le raisonnement clinique diagnostique¹

Or, si l'on considère, à la suite de Peirce, que l'abduction est la première étape nécessaire à l'acquisition d'une nouvelle connaissance scientifique, la pratique clinique est appelée à tenir un rôle crucial dans le processus de découverte, et donc dans la modification des *représentations médicales*. Le schéma épistémique (abduction-induction-déduction) hérité de Peirce, ainsi que les processus psychologiques (sérendipité-questionnement-recherche) mis en évidence par Paul Thagard sont donc d'une grande importance dans notre étude de l'organisation de la recherche médicale. La *pratique clinique*, en offrant à l'œil du scientifique un foisonnement d'observations inattendues, est un terrain privilégié d'application des raisonnements abductifs, nécessaires à la formulation d'hypothèses

¹MASQUELET A-C., *Le raisonnement médical*, Paris, PUF, 2006, cité par DUQUERROUX P., *Étude du raisonnement du clinicien expérimenté et de l'étudiant*, Thèse de doctorat, ENV, 2009, p.103.

²DUQUERROUX P., *Étude du raisonnement du clinicien expérimenté et de l'étudiant*, op.cit.

engendrant des connaissances nouvelles. Ce mécanisme fournit des arguments théoriques et une clarification de l'intuition de Claude Bernard concernant la nécessaire liaison entre la *médecine scientifique* et la pratique clinique :

En y réfléchissant, nous avons pensé qu'il valait mieux au contraire les unir afin de faire cesser le désaccord nuisible qu'elles présentent, en essayant au contraire de les unir pour concourir au but réel de la médecine, c'est à dire l'avancement de la médecine théorique et pratique. Car il est évident que si la théorie doit diriger la pratique, la pratique doit donner des enseignements et fournir des matériaux à la science pure¹.

Le rôle de la pratique clinique dans la génération d'hypothèses *via* des raisonnements abductifs complète et éclaire donc la démarche bernardienne -hypothético-déductive-amenant à l'acquisition de connaissances nouvelles. Plus généralement, elle questionne le modèle pyramidal donnant la primauté épistémique aux niveaux les plus « fondamentaux » de la recherche. D'une part, la pratique clinique semble manifester une relative indépendance épistémique à l'égard de la biologie, puisqu'elle est capable à elle seule de *générer* des hypothèses, et de les *tester*. D'autre part, elle peut modifier profondément les représentations médicales d'une pathologie, et donc les modèles explicatifs qui y sont associés. Autrement dit, il doit exister une forme de mouvement *ascendant* depuis la pratique clinique (niveau 1), jusqu'au niveau des modèles généraux (niveau 3), qui complète le mouvement *descendant* défendu par Claude Bernard et Paul Thomson.

3) Conclusions

La naissance de la clinique à l'orée du XIX^{ème} siècle a consacré le triomphe d'une médecine basée sur la connaissance scientifique du corps humain, en tant qu'ensemble d'unités organiques en liaison fonctionnelle. Ces unités formant organisme, elles sont connaissables par une démarche analytique : ce sont les tissus, que l'on décrit grâce aux études anatomo-pathologiques basées sur la dissection, puis les cellules, accessibles à l'observateur après la mise au point des premiers microscopes. Bientôt, la médecine expérimentale de Claude Bernard cherchera à élucider les mécanismes assurant leur intégration fonctionnelle. Sa démarche hypothético-déductive, utilisant l'expérimentation animale, s'émancipe de la pratique clinique dans l'espoir de fonder une médecine scientifique devant réorienter un art de guérir bien trop empirique : la connaissance du déterminisme

¹BERNARD Claude, *Principes de médecine expérimentale* (1858-1877), *op.cit.*, p.36

étiologique d'une pathologie doit s'acquérir avant toute tentative de traitement. La pratique médicale doit quitter la sphère du simple savoir-faire pour rejoindre celle du savoir, global et consensuel. Ce mouvement est amplifié avec le développement des sciences biologiques, qui se détachent des préoccupations thérapeutiques pour mettre au point des modèles généraux décrivant le vivant, en terme ontologique (nature de ses entités constitutives) et dynamique (relations physiques entre ces entités assurant la fonctionnalité des cellules, tissus et organismes). L'émergence de la biomédecine consacrera ainsi un modèle à trois niveaux dirigeant le geste du praticien, et l'acquisition de connaissances scientifiques nouvelles. La pratique clinique (niveau 1) est guidée par des *modèles globaux* de fonctionnement de l'organisme, et du déterminisme étiologique des pathologies. La mise au point de ces modèles, formant le niveau le plus fondamental de la médecine (niveau 3), se confond, de part ses objectifs et ses méthodes, avec la biologie. Les connaissances accumulées à ce niveau servent à alimenter un pallier intermédiaire (niveau 2), qui y puise des idées de traitements innovants, les met au point et les teste. La construction progressive de cette organisation dirigeant l'art de guérir a d'autre part été sous-tendue, depuis Claude Bernard jusqu'à aujourd'hui, par l'idée d'une domination épistémique et thérapeutique de la *science médicale* (niveau 2 et 3) sur la *pratique clinique*. Pour bien soigner, il faut bien connaître, et pour bien connaître, il faut s'émanciper de la clinique. La biologie devient alors la *raison d'être* de toute pratique thérapeutique. La force de cette philosophie est renforcée par une idéologie de l'évolution historique rendant inévitable le remplacement de la médecine empirique par la médecine scientifique, puis de la médecine scientifique par la biologie. La nécessaire domination des mouvements descendant de la science fondamentale à la clinique s'impose alors avec la clarté de l'évidence, amplifiée par l'idée d'une *marche naturelle* de la médecine vers la biologie.

Cependant, la simplicité attirante de ce modèle cache une situation plus complexe. Notons tout d'abord que les relations qu'entretiennent entre eux les différents niveaux sont, encore aujourd'hui, souvent pensées de manière conflictuelle. Ainsi, Claude Bernard au XIX^{ème} siècle, comme Paul Thomson au XXI^{ème}, déplorent clairement que la distinction entre la médecine scientifique et la médecine pratique soit peu marquée. Ce faisant, ils semblent aller jusqu'à regretter tous ces siècles d'empirisme «aveugle», responsables selon eux des difficultés qu'a la médecine pour se scientificiser -comme si l'on pouvait reprocher aux médecins d'avoir tenté de soigner avant d'avoir inventé le microscope... De l'autre côté, de nombreux praticiens revendiquent une certaine indépendance vis-à-vis de la biologie, qui ne peut ni ne doit transformer *l'art de guérir* en un ensemble de règles consensuelles. D'autre

part, il semble évident que la pratique clinique, en offrant une confrontation empirique permanente à l'objet même de la science médicale (l'Homme, sain et pathologique), est un point d'ancrage fort pour la biologie. Science naturelle par excellence, elle a en effet toujours entretenu une forte dépendance méthodologique à l'*expérience*. Il doit donc y avoir un *mouvement ascendant*, partant de la clinique, permettant à la fois d'acquérir des connaissances scientifiques (aspect épistémique), et mettre au point des thérapies (aspect pratique). Or, le modèle pyramidal décrit précédemment explicite peu les modalités possibles de l'acquisition d'un savoir scientifique par la pratique clinique, et ne fournit surtout aucun cadre théorique qui permettrait de l'intégrer dans un schéma global de construction des connaissances. L'étude de quelques exemples simples de découvertes médicales permet d'ouvrir une piste de réflexion. Si les modèles émanant du niveau 3 sont à même de fournir une explication à de nombreux phénomènes observés en clinique, la pratique thérapeutique fournit, elle, une série d'observations dont la diversité est à l'image de la complexité des pathologies. Profitant de cette frange de réel inévitablement exclue de tout modèle théorique, aussi complet soit-il, des cas surprenant, *non-attendus*, *non-explicables*, doivent se manifester au grès de la pratique clinique. Cette mosaïque d'observations, elle nourrit des raisonnements abductifs, qui sont autant d'outils de génération d'hypothèses scientifiques à tester. La fécondité des raisonnements abductifs n'est plus à prouver, et l'on peut suivre Peirce en disant qu'ils constituent une base solide –voire la seule base possible– d'acquisition de connaissances nouvelles. Cette idée nous force alors à nous replonger dans le thème classique du rôle de la *sérendipité* en science, que nous aborderons plus tard, notamment dans ses rapports avec le concept de science finalisée.

Il est donc souhaitable de trouver un cadre théorique permettant de penser l'existence d'un mouvement ascendant, de la clinique vers la biologie, et le rôle épistémique de la pratique médicale. Assurément, un modèle pyramidal simplifié faisant de la médecine scientifique la «raison d'être» de la clinique ne peut rendre compte de manière satisfaisante de la construction de la connaissance, d'une part, et de l'amélioration de l'efficacité des soins, d'autre part. Il devient alors nécessaire de caractériser plus finement la nature et la direction de ces différents types d'échanges traversant notre pyramide à trois niveaux. Pour cela, la lutte contre le cancer fournit un cas d'étude de choix. Pourquoi ce cas d'étude est-il pertinent? Tout d'abord, parce que la franche opposition entre la nécessité de soigner le cancer et la difficulté à en cerner le déterminisme étiologique rend particulièrement aigu le conflit latent entre la biologie fondamentale et l'activité clinique. Nous verrons que face à l'impuissance de la

biologie fondamentale, la pratique clinique a longtemps développé une grande indépendance épistémique, permettant, *via* un empirisme décomplexé, de mettre sur pied nos représentations modernes du phénomène cancéreux. Ensuite, parce que la question de la genèse de ces représentations du cancer est extrêmement riche, étant donné le caractère hautement *complexe* (au sens de *multi-causal* et *multi-échelle*) de cette pathologie. Cette complexité se manifeste actuellement par un conflit ouvert entre différentes approches, difficilement conciliables. Le philosophe contemporain James A. Marcum recense trois positions philosophiques en tension¹: une approche *réductionniste* (théorie génétique du cancer), une démarche défendant une forme d'*anti-réductionnisme* (approche holiste du cancer), et une *biologie des systèmes* qui tente une difficile synthèse de ces positions. Le problème de base, que nous analyserons en détail dans la seconde partie de ce travail, est le suivant: comment se construi(sen)t le(s) représentation(s) médicale(s) d'un phénomène physiquement aussi complexe et multi-échelle que le cancer? A cette interrogation d'ordre descriptive se greffent des problématiques d'ordre normative: quelle organisation de la recherche est la plus appropriée pour mettre en place des thérapies efficaces et innovantes? La suite de ce premier chapitre, prolongé par les chapitres 3 et 5 sont dédiés à une analyse historique de la lutte contre le cancer, en France et aux États-Unis principalement, les observations qu'on y recense permettant d'adopter une approche normative de la question. Les arguments plus généraux présentés dans les chapitres 2 et 4 nous guideront dans cette démarche.

Nous commencerons donc par un rapide historique des avancées médicales, dans la première moitié du XXème siècle. L'ouvrage de Patrice Pinell *Naissance d'un fléau, Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)* nous servira de base pour cette étude. Notre réflexion se structure autour de deux questions d'ordre technique ayant émergé de la pratique clinique: comment savoir si un cancer est opérable? Quel protocole suivre pour les traitements radiothérapeutiques? Nous verrons comment elles ont engendré des représentations épistémiquement riches du phénomène cancéreux, et comment elles ont contribué à construire le modèle pyramidal à trois niveaux en cancérologie.

¹MARCUM, J.-A, *Cancer: complexity, causation and systems biology*, in *Epistémologie de la médecine et de la santé*, Matière Première, Editions Matériologiques, 2010, p.127

III) La cancérologie, entre médecine et biologie: construction d'un domaine de recherche

Si vous examinez un cas ayant des masses saillantes sur le sein et que vous trouvez qu'elles sont répandues sur sa poitrine, si vous placez votre main sur le sein et que vous les trouvez un peu fraîche, sans qu'il n'y ait aucun fièvre quand votre main les sent, qu'elles n'ont pas de granulations, ni de fluide et ne donnent aucun liquide mais que vous sentez une protubérance au toucher, vous devez dire à son propos: cela est un cas de masse saillante que je dois combattre. Des tumeurs saillantes du sein signifient l'existence de gonflements sur la poitrine, grands, en expansion et durs. Les toucher est comme toucher un fruit de fenugrec pas mûr qui est dur et frai au toucher¹

Le médecin égyptien Imhotep, ayant enseigné plus de deux mille cinq cent ans avant notre ère, signe dans cet extrait la première description écrite d'une tumeur maligne. Il faut néanmoins attendre le cinquième siècle avant notre ère pour qu'Hippocrate introduise le mot *karkinos* dans la littérature médicale. Cependant, comme le note S.Mukherjee:

Ce qu'Hippocrate appelle *karkinos* et la maladie que nous connaissons sous le nom de cancer étaient en fait des créatures largement différentes. Le *karkinos* correspondait essentiellement à de grosse tumeurs superficielles (...). Même la distinction entre tumeurs malignes et non-malignes devait échapper à Hippocrate (p.69).

En l'absence de démarches d'analyse plus poussées que la simple observation, à l'oeil nu, des tissus superficiels, le terme *karkinos* ne pouvait évidemment recouper que rarement notre concept actuel de *cancer*. Cette situation perdure au Moyen-Age. Le cancer ayant été identifié comme une maladie incurable et mortelle, les malades furent laissés jusqu'à la Révolution Française au bon soin des *asiles pour incurables*, censés dissimuler aux yeux du peuple le spectacle pitoyable des moribonds. La naissance de la clinique moderne a fortement modifié cet état de fait. Le cancer est extrait de la nébuleuse des théories humorales pour être réintégré au corps et à ses organes. Les tumeurs sont résolument désormais pensées comme maladies locales des tissus, ce qui enclenche un processus d'élaboration d'une typologie des cancers: la localisation organique devient un critère clé de la description anatomo-pathologique, et donc d'une classification des pathologies. D'autre part, les travaux de Virchow à la fin du XIXème siècle ont permis de caractériser le cancer au niveau cellulaire:

¹TAYLOR, *Pioneers in Pediatric Oncology*, 88, cité par MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit. p.61

En observant la croissance des cellules cancéreuses au microscope, Virchow découvrit qu'elle n'avait plus aucun contrôle chez elles, c'était l'hyperplasie dans sa forme la plus extrême (...). Ce n'était pas juste une simple croissance, mais un processus redéfini, sous une nouvelle forme. Avec une certaine prescience, sans en connaître le mécanisme, Virchow la nomma *neoplasia*¹

Cependant, malgré cette intégration du cancer dans l'espace de la clinique moderne, les avancés thérapeutiques et étiologiques sont quasiment nulles. Le manque d'accès direct à la structure anatomique et à l'évolution pathologique des cancers condamne souvent les cliniciens à l'amertume et au découragement, à l'image de Geoffroy dans son *Manuel de médecine pratique* (1800) :

le cancer intérieur est toujours incurable et mortel, le médecin ne peut que travailler à améliorer et à calmer les vives douleurs qu'éprouvent les malades².

D'une part, les modèles théoriques de carcinogenèse manquent, et aucune connaissance scientifique des *causes* ne se dégage. D'autre part, l'absence de techniques permettant une observation *in vivo* du phénomène cancéreux limite le champ possible des actions du clinicien. Une première révolution vient dynamiser les pratiques médicales, et, en conséquence, la connaissance scientifique du cancer: la naissance de la chirurgie moderne.

1) Quand un cancer est-il opérable?

La fin du XIX^{ème} siècle est marquée par une réorganisation totale de la pratique chirurgicale. Le développement de l'antisepsie consacre l'apparition de « son rituel moderne, ordonné autour du blanc, du propre, du stérile »³. De fait, les risques opératoires s'amenuisent, et les interventions se multiplient. Les nombreuses innovations qui découlent de cet engouement nouveau permettent alors de tenter des opérations considérées jusque-là comme impossible, et la chirurgie des cancers s'en ressent grandement. En rendant le cancer accessible au bistouri, la pratique clinique a ainsi initié un rapport direct avec le phénomène de tumorigenèse: il devient possible de voir, toucher, analyser et classer les tumeurs. Au niveau de l'organisation et de la pratique médicale, ce renversement a évidemment eu un

¹ MUKHERJEE S. L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer, *op.cit.*, p.32

² Geoffroy E-L, Manuel de médecine pratique (1800). Cité par PINELL P., *Naissance d'un fléau*, *op.cit.*, p.29

³ PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, *op.cit.*, p.46

impact considérable: notamment, des services spécialisés s'installent, rognant peu à peu sur la chirurgie générale l'apanage du traitement des cancers. Ainsi, voit-on naître «l'urologie de Necker, avec Guyon, Albarran, Bazy et Legueu pour les cancers du rein, de la vessie de la prostate, la gynécologie de Broca (...) pour les cancers utérins (p.47)». Des équipes d'experts se mettent en place, accélérant le processus de classification et de rationalisation du phénomène cancéreux. Les tumeurs sont localisées dans l'organisme, et rattachées à un tissu. Les formes des cancers sont distinguées selon les organes atteints, et le cancer devient l'objet d'une typologie qui s'affine avec la découverte de nouveaux tissus sensibles. Au niveau des réussites cliniques, les premiers grands succès sont ceux de Theodor Billroth (ablation d'un cancer de l'estomac, 1881), et William Stewart Halsted (mammectomie, 1890). A leur suite, de nombreux chirurgiens cherchent à rattacher leur nom à une technique opératoire, et le traitement des cancers par cette voie se banalise. Même si les succès à long terme sont difficiles à évaluer et sans doute relativement limités, ces quelques réussites ont une importance cruciale puisqu'ils définissent pour la première fois des conditions de curabilité des cancers: *un cancer est possiblement curable s'il est opérable*. Cette relation pousse alors à préciser les possibilités d'action du chirurgien, et rend donc cruciale la question suivante: *quand un cancer est-il opérable?* L'observation directe des cancers et de leur évolution pathologique a permis aux cliniciens de développer des réponses importantes du point de vue *technique*, mais également épistémique. Il est vite devenu évident que l'opérabilité dépendait notamment du caractère localisé de la tumeur, et donc à l'existence ou non de *métastases*. Cette réflexion met l'accent sur l'idée phare suivante: «le cancer est une maladie primitivement locale qui ne se généralise que secondairement». De cette manière, les cliniciens arrivèrent rapidement à différencier les tumeurs *malignes* des tumeurs *bénignes*, et la relation évolutive qui peut les lier. Cette classification, outre le fait qu'elle est utile à la pratique clinique, est très riche épistémiquement. En faisant du caractère métastatique un trait secondaire du phénomène cancéreux, elle contribue à éclaircir la *nature* du cancer -la liste de ses propriétés essentielles, classées par la fréquence de leurs manifestations. Le cancer devient un phénomène de *croissance* non contrôlée des tissus, qui peut éventuellement se généraliser. Cette simple observation met au point une certaine *représentation* du cancer, et détermine des directions fortes d'investigation. La question de savoir pourquoi certaines cellules tumorales colonisent l'organisme, qui est aujourd'hui une interrogation de base guidant la recherche en cancérologie, peut par exemple d'ores et déjà être posée.

Nous retrouvons ici exemplifiée une modalité possible d'acquisition d'un savoir scientifique à partir de la pratique clinique. La pratique pose certaines questions d'ordre technique (*comment savoir si un cancer est opérable?*), et utilise la mosaïque d'observations à sa disposition pour y répondre. La formulation de cette réponse passe par la génération d'une hypothèse de travail (le cancer est un phénomène local, qui ne se généralise que secondairement), éventuellement confortée par une induction réalisée sur les nombreux cas cliniques. D'autre part, tout comme la découverte de l'origine bactérienne des ulcères avait nécessité l'invention du concept d'*Helicobacter Piloni*, la problématique de l'opérabilité des tumeurs pousse à créer de nouvelles catégories : malin/bénin. Ces dernières, en introduisant une classification basée non plus sur l'apparence immédiate de chaque tumeur, mais sur l'idée d'une progression pathologique, modifient profondément les représentations médicales du cancer. Précisément, elles enrichissent la connaissance scientifique de la *nature* du phénomène (la description générale de ses propriétés), et donnent de précieuses pistes pour élaborer un *modèle* global de la tumorigenèse. Finalement, la pratique clinique de la chirurgie circonscrit et dynamise très vite des pistes de recherche nouvelle sur la nature du cancer. Elle les engendre en utilisant les outils (d'observation et de raisonnement) qui lui sont propres. Pour ce faire, elle met notamment en place des concepts qui sont d'abord opératoires, avant de devenir porteur d'une signification épistémique forte.

La deuxième révolution médicale que nous allons aborder est née avec la découverte, à l'orée du XX^{ème} siècle, des rayons X (rayons de Roentgen), puis du radium.

2) Comment rendre la radiothérapie la plus efficace possible?

Alors que les nouvelles pratiques chirurgicales commencent à peine à faire sentir leurs effets, une autre révolution s'amorce. La découverte des rayons X (1895) et de la radioactivité du radium (1898), en révélant la structure interne de l'organisme sans avoir recours au bistouri, bouleverse l'art du diagnostique. Et outre leurs applications en imagerie, les rayons X sont rapidement utilisés à des fins thérapeutiques. Leur action sur les tissus vivants est, en effet, très vite mise en évidence: les accidents cutanés touchant les cliniciens manipulant les appareils ouvre la voie à des tentatives de radiothérapie d'abord pour les maladies de la peau, puis, dès 1896, pour un cancer de l'estomac (Dr. Despeigne, à Lyon). La guérison d'un cancer de la peau par Thor Stenbeck (1899) pousse les cliniciens à poursuivre une série d'expériences en appliquant les rayons à d'autres types de cancers. Dès 1902, un mémoire publié dans *The Medical Standart* affirme ainsi, dans une revue d'ensemble sur la question,

que l'action des rayons X sur les tumeurs produit «un effet indubitable¹». Cependant, il est important de noter que toutes ces premières manipulations des radiations sont réalisées totalement à l'aveugle: les radiothérapeutes, encore très loin d'en saisir l'effet biologique, ne savent même pas quel est l'agent actif émanant des tubes de Crookes utilisés en radiologie: sont-ce les rayons X eux-mêmes, l'électricité de l'ampoule, la chaleur, la lumière ultra-violette ? Les cliniciens en sont réduits à des extrapolations sans filet, ce qui ne les empêche pas de mener à grand train un nombre important d'expériences thérapeutiques sur tout type de pathologie, de la tuberculose au cancer en passant par les maladies parasitaires. Avec parfois quelques succès retentissant, comme le traitement de la teigne par le Dr Sabouraud en 1899. La manipulation du radium, après sa découverte par les Curie, apporte un premier élément de réponse concernant l'agent thérapeutiquement actif. Les lésions épidermiques observées par Curie et Becquerel sur eux-mêmes sont en effet de nature similaire à celles provoquées par les rayons X. Comme la nature physique des radiations est également très proche, cela tend à prouver que ces dernières sont les seules responsables des effets biologiques mis en évidence. Cette conclusion n'est cependant d'aucune aide pour guider les cliniciens dans le développement de la radiothérapie, et ces derniers restent « dans un état d'ignorance totale quant à la façon dont les rayons X agissent sur les organismes vivants en générale, et sur les cancers en particulier ». Et c'est malgré cette absence totale de cadre théorique que les cliniciens doivent construire des réponses à cette question technique qui les taraude: *comment appliquer la radiothérapie pour la rendre la plus efficace possible sur les cancers?*

Même si quelques expérimentations en laboratoire sont menées (sur des animaux, des bactéries) indépendamment de la pratique médicale, notons tout d'abord qu'en cette fin de XIX^{ème} siècle, les tests thérapeutiques à l'aveugle sont la règle. Notamment, la calibration de la durée des séances et de l'intensité des radiations est menée de manière plus ou moins indépendante par chaque praticien. En guise d'exemples illustrant la diversité des approches, P.Pinell note que:

Schiff et Freund procèdent par séances courtes de quelques minutes, répétées deux ou trois fois par semaine (...) et poursuivies jusqu'à ce que des modifications soient obtenues. Kienböck à Vienne et Bécclère préfèrent faire absorber tous les huit jours des doses massives (cinq heures), d'autres enfin séparent deux applications de cinq heures par une période de quinze jours (p59.).

¹PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit. ,p.54

Cette situation de tâtonnement expérimental offre aux cliniciens une mosaïque d'observations qui leur permettent de formuler différentes hypothèses quant à l'influence biologique des radiations sur les cancers. Plusieurs exemples simples permettent d'illustrer cette idée.

a) L'hypothèse «inflammatoire»

Si une certaine pratique de la radiothérapie conduit à des inflammations de la peau, et que cette inflammation se retrouve corrélée avec un succès thérapeutique, le cliniciens formulera l'hypothèse de l'existence d'un lien de cause à effet entre le processus inflammatoire et la guérison. Ce fut le cas de Emil Grubbe¹. En raisonnant par *analogie* avec l'effet connu des produits caustiques, il formula l'hypothèse que les rayons X créent un processus inflammatoire favorisant la phagocytose des cellules cancéreuses. Des études anatomopathologiques montrant les îlots cancéreux emprisonnés dans le tissu inflammatoire puis éliminés vinrent conforter cette hypothèse. Ce cas est très similaire, dans sa démarche, à la découverte relatée par Paul Thagard (origine bactérienne des ulcères). Une observation médicale conduit à formuler une hypothèse, construite par un procédé abductif s'appuyant sur une *analogie*. D'autres résultats cliniques viennent alors, *via* un raisonnement inductif, conforter cette hypothèse. Un nouveau savoir scientifique est généré, venant enrichir la représentation médicale du cancer (le cancer peut être reconnu comme élément étranger à l'organisme). Notons que le lien entre cancer et système immunitaire est aujourd'hui une des bases des modèles globaux de carcinogenèse, et un outil de recherche de traitement (immunothérapie)^{2,3}.

b) L'hypothèse de la «sensibilité intrinsèque»

A l'inverse, les succès obtenus sans réaction inflammatoire conduisent à se poser en d'autres termes la question du mode d'action des rayons. Notamment, cela mène à attribuer aux tissus cancéreux une *sensibilité intrinsèque* plus grande que celle des tissus sains. En posant le problème en ces termes, les cliniciens ouvrent une voie d'investigation concernant la *nature* des cellules cancéreuses. Plusieurs idées émergent alors, qui dérivent toute de l'idée d'une «dégénérescence maligne». Par exemple, la thèse en vigueur parmi les radiologues

¹GRUBBE, E. *X-Ray Treatment: Its Origins, Birth, and Early History*. St. Paul and Minneapolis, MN: Bruce Publishing Company , 1949

²ABBAL M., *Immunité et cancer*, Faculté de Médecine de Toulouse , 2013

³POUL M.A, *Immunothérapie du cancer*, Université de Montpellier 1 , 2013

allemands consiste à affirmer que la cellule cancéreuse «est caduque et fragile, et (...) que les rayons X ne font que favoriser la tendance spontanée à la dégénérescence qui existe normalement chez elle». De manière générale, un faisceau d'observations, récoltées dans des conditions expérimentales particulières (pas d'inflammation), pousse les cliniciens à construire le questionnaire suivant: *pourquoi les cellules cancéreuses sont-elles intrinsèquement plus sensibles que les cellules normales aux rayons X?* Afin de formuler une hypothèse permettant de répondre à cette interrogation précise, les cliniciens vont cette fois mettre en place des collaborations avec des scientifiques plus éloignés de la pratique du soin. Historiquement, l'exemple le plus marquant de cette démarche est le travail de Bergonié (un électrophysiologiste non-clinicien) et Tribondeau (médecin, spécialiste d'histologie). Ils s'inspirent d'une part des observations cliniques, mais également sur les expériences réalisées par Albers-Schönberg. Ce dernier, en irradiant des testicules de rats blancs, avait observé une disparition des spermatozoïdes. Tribondeau et Bergonié bâtissent alors (1905) l'hypothèse suivante, bâtie sur une *analogie* entre les capacités de prolifération des cellules souches de la lignée germinale et celles des cellules tumorales: les rayons X affectent préférentiellement les cellules proliférantes. Afin de démontrer sa pertinence, ils entreprennent une série d'expériences sur des rats. Ils observent alors que la sensibilité des cellules dépend fortement de leur caractère différencié:

Tout se passe comme si plus les cellules étaient arrivées près du state ultime de différenciation que constitue le spermatozoïde, plus elles avaient de chance d'échapper à la destruction¹.

Cette observation est mise en parallèle, par Bergonié, avec les données cliniques concernant les tumeurs:

Elles nous fournissent d'excellents exemples de cellules peu sensibles, dont les fonctions et la morphologie sont bien fixées (comme les lipomes), et de cellules très polymorphes ou sans fonction définie autre que la reproduction (carcinome, épithélioma, sarcome), qui sont très fragiles (p.65).

De ces observations, ils tirent une loi, qu'ils intitulent «loi de corrélation entre la fragilité des cellules aux rayons X et leur activité reproductrice». Elle est formulée comme suit par Patrice Pinell:

¹PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., p64

Les rayons X agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules:

1° que l'activité reproductrice de ces cellules est plus grande

2° que leur devenir karyokinétique est plus long (la karyokinèse est l'ensemble des phénomènes dynamiques de division du noyau aboutissant à la formation de deux noyaux fils)

3° que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définies (p.65)

Le troisième point est d'une grande importance épistémique. En effet, il permet de formuler un lien entre l'acquisition d'une différenciation cellulaire et la disparition de la fonction multiplicatrice. On peut alors penser l'existence d'une balance division/différenciation, et le cancer comme une perturbation de cette balance. Le processus de perte de la spécialisation cellulaire devient alors un événement précurseur à la transformation maligne des tumeurs. Cette idée ouvre des voies d'investigation novatrice pour aborder la *nature* et l'*étiologie* du cancer. La question de la différenciation des cellules tumorales est d'ailleurs une des pierres angulaires des descriptions actuelles de la maladie et de son évolution¹. Notons que l'importance de cette liaison entre spécialisation et division s'impose d'autant plus que son application thérapeutique est cruciale: le concept de radiosensibilité contribuera à régir tout le principe de la radiothérapie. C'est d'ailleurs pour cette application clinique que leurs auteurs recevront le prix Montyon, une des plus hautes distinctions de l'Académie des sciences. Immédiatement, et avant même que les implications épistémiques de la découverte aient été utilisées pour bâtir un quelconque modèle global de la carcinogenèse, les conclusions de Bergonié ont été appliquées à la pratique thérapeutique. Toujours avec la même démarche tâtonnante, Regaud, testant des techniques de soin diverses sur des malades considérés comme incurables, remarqua alors un fait crucial: la décroissance de la radiosensibilité des tumeurs malignes traitées par des doses successives et trop espacées de rayons X (1911). Il y a donc développement d'une résistance aux radiations, qui, là encore, vient enrichir la représentation médicale du cancer. Les observations de Regaud sont le fruit d'une démarche clinique de tests en aveugle sur les malades. Comme le note Patrice Pinell, ces expérimentations cliniques, fortement liées à la volonté de soigner, permettent «de soulever des questions nouvelles (...) et d'enrichir la connaissance des multiples effets biologiques des radiations».

¹RIOUX-LECLERQ N., *Cellules cancéreuses et micro-environnement tumoral*, Université de Rennes 1, 2012

c) Conclusion intermédiaire

Que nous apprennent ces deux phases historiques de construction d'un savoir scientifique et d'acquisition de techniques thérapeutiques (chirurgie et rayons)? Notons d'abord que la lutte contre le cancer à la fin du XIX^{ème}-début du XX^{ème} siècle est caractérisée par une absence totale de cadre théorique dirigeant le geste des cliniciens. Ces derniers ont entre leurs mains des outils (chirurgie et rayons), qui leur sont livrés avant les connaissances biologiques permettant de les utiliser efficacement. La pratique clinique devient alors un terrain propice au foisonnement expérimental. On teste de nouvelles techniques d'exérèse chirurgicale, on applique à l'aveugle des protocoles de radiothérapie non codifiés, dans des conditions expérimentales extrêmement variables et non calibrées. Des questions techniques émergent bientôt. La formulation d'hypothèses permettant d'y répondre est facilitée par la grande collection de données cliniques accumulées. Dans le cas de la chirurgie, le besoin de déterminer un critère d'opérabilité des tumeurs conduit à différencier tumeurs bénignes et tumeurs malignes, avec une notion d'évolution temporelle de la pathologie. Dans le cas de la radiothérapie, différentes hypothèses rendant compte de l'effet biologique des rayons émergent. Les processus qui conduisent à la formulation de ces hypothèses rentrent clairement dans le cadre du schéma de la découverte médicale décrit par Paul Thagard. Une collection de faits nourrit un raisonnement abductif, conduit par la reconnaissance d'*analogies*: analogie entre l'action inflammatoire des rayons et celle des produits caustiques, ou entre la réponse des cellules souches germinales et celle des cellules cancéreuses. Ces hypothèses sont ensuite validées, confortées, soit par la pratique clinique elle-même (critère d'opérabilité des tumeurs), soit par une association d'observations cliniques (lien entre sensibilité des cancers et capacité proliférative) et d'expérimentation en laboratoire (sensibilité des cellules souches germinales). Les médecins développent donc, au début du XX^{ème} siècle, deux types de démarche pour répondre aux questions posées par les nouvelles techniques de soin. D'une part, la pratique clinique propose une mosaïque d'observations, dans des conditions réelles d'évolution des tumeurs. Des examens anatomo-pathologiques viennent préciser les conclusions réalisées à l'échelle de l'organisme. La complexité des maladies cancéreuses, alliée à la grande variabilité des protocoles de soin, fournit au clinicien une grande quantité d'informations. Celles-ci permettent tout d'abord de préciser les questionnements. La question générale: *comment appliquer les rayons X?* Devient: *est-il nécessaire de provoquer une inflammation?* Elles permettent aussi de découvrir facilement des propriétés essentielles des tumeurs: transition malin/bénin, lien entre prolifération et perte de spécialisation, relation au

système immunitaire. Dans certains cas, le matériau clinique s'avère suffisant pour construire et valider une hypothèse explicative. Dans d'autres cas (découverte de la radiosensibilité), la question précise que formule la clinique nécessite de s'émanciper de la pratique médicale. La relation entre prolifération et sensibilité aux rayons X ne pouvait être validée à l'intérieur du cadre de la pratique clinique. Celle-ci n'offrait en effet que deux observations *a priori* étrangères l'une à l'autre (les cellules tumorales prolifèrent, et sont radiosensibles). L'abduction à l'origine de l'hypothèse formulée par Bergonié, ainsi que sa validation expérimentale, a naturellement ouvert la voie à une *médecine expérimentale du cancer*, émancipée de la clinique. Deux niveaux se mettent donc en place au début du XX^{ème} siècle, dans le but de développer des traitements efficaces contre le cancer. Ces niveaux se différencient par leur objet d'étude (les pathologies en cliniques, des modèles animaux en laboratoire), et leur démarche (récolte d'observations dans des conditions expérimentales variées, ou mise en place d'un protocole précis permettant de répondre à une question formulée *a priori*).

Il est en outre intéressant de mettre au jour les va-et-vient qui s'organisent entre ces deux niveaux. La naissance du concept de radiosensibilité est, de ce point de vu, exemplaire. Un questionnement général (*comment appliquer les rayons?*) se précise au gré de la pratique clinique, et revient à s'interroger sur l'origine de la *sensibilité intrinsèque* des cellules tumorales. Ce concept de sensibilité intrinsèque, né de la clinique, ouvre la voie à une mise en commun d'observations pathologiques et de résultats expérimentaux, permettant de formuler et de valider l'hypothèse de la «corrélation entre la fragilité des cellules aux rayons X et leur activité reproductrice». La formulation de cette hypothèse nécessite la mise en place d'un nouveau lien conceptuel entre prolifération et différenciation, ce qui a des implications épistémiques fortes. D'autre part, elle a également de fortes implications en clinique, et offre un nouveau regard aux cliniciens sur leur pratique. Lorsque le concept de radiosensibilité est appliqué à la démarche clinique par Regaud, il lui permet de mettre en évidence l'apparition de *résistance* aux radiations. Cette hypothèse, en retour, pose de nouvelles questions, et oriente donc les investigations en laboratoire sur l'effet biologique des radiations.

De manière générale, les processus de découverte qui se déploient à cette période permettent d'enrichir très rapidement les représentations médicales du cancer. Les questionnements techniques posés par l'utilisation de nouveaux outils thérapeutiques poussent à créer des concepts clés, d'autant plus mis en valeur qu'ils sont *utiles à la pratique*. De manière frappante, ces processus de découverte sont stimulés par l'absence de cadre théorique.

Le foisonnement expérimental qui en résulte, marqué par l'application de protocoles non-codifiés, multiplie les observations dans des conditions diverses, et donc les raisonnements abductifs menant à la formulation d'hypothèses à tester. Ce qui est intéressant, c'est que la diversité des observations récoltées par ce biais mène à la formulation d'une grande diversité d'hypothèses concurrentes, mais de peu d'*impasses épistémiques* : l'hypothèse inflammatoire, pourtant éliminée par la suite de la pratique clinique, conduit à la mise en évidence des liens entre cancer et système immunitaire. L'hypothèse de radiosensibilité conduit, elle, à penser le cancer comme une dérégulation de la balance division/différentiation. Tout se passe comme si la non codification des pratiques radiothérapeutiques engendrait une prolifération de pistes d'investigation porteuses épistémiquement. Pour exprimer cette idée de manière intuitive, l'impression qui se dégage est la suivante: quelque soient les conditions expérimentales utilisées, la pratique de la radiothérapie donne des informations précieuses sur la nature du cancer, et enrichit les représentations médicales du phénomène. Ce résultat contre intuitif est certainement à relier à la *complexité* du cancer: la diversité de ses manifestations, de ses évolutions pathologiques, et des relations qu'il entretient avec l'organisme rend paradoxalement moins difficile la découverte de certaines de ses propriétés. Nous reviendrons sur cette idée dans la seconde partie de ce travail.

Clairement, la construction d'un savoir sur le cancer à l'orée du XX^{ème} siècle a grandement profité de cette pratique clinique décomplexée centrée autour de l'utilisation non encadrée théoriquement de nouveaux outils de soin. Les modalités d'acquisition d'un savoir théorique et technique sur le cancer se caractérisent donc, à cette période, par une prédominance de la démarche clinique (formulation et validation d'hypothèses sur la base d'observation réalisées sur les patients), parfois assistée d'une démarche expérimentale permettant de répondre à certaines questions précises soulevées par la pratique thérapeutique. Des liens entre ces deux niveaux se mettent ainsi progressivement en place. Parallèlement, le clivage entre pratique clinique et médecine expérimentale va peu à peu s'institutionnaliser, motivée par la recherche d'un modèle global expliquant la *nature* et les *causes* du cancer. Comment, dans ce cadre, vont évoluer les rapports entre clinique et médecine expérimentale?

d) Clinique et laboratoire: entre conflits et coopérations

«L'anatomo-pathologie a permis de distinguer les formes de la néoplasie, mais voilà tout (...). Elle n'a rien appris sur ses causes¹». En ce début de XX^{ème} siècle, l'engouement pour l'étude du cancer pousse le milieu médical à opposer la démarche clinique, essentiellement descriptive, à la démarche expérimentale, qui, dans la tradition de Claude Bernard, doit mener à la mise en évidence des *causes*. Si la clinique reste indispensable, le milieu savant semble ressentir le besoin de la penser en lien avec d'autres perspectives. Dans ce cadre, l'AFEC (Association Française pour l'Étude du Cancer) est créée en juin 1908. L'idée de base est «d'associer toutes les disciplines médicales susceptibles d'aborder un aspect spécifique des problèmes posés par le cancer, parce-que c'est le seul moyen de faire sérieusement progresser les connaissances dans ce domaine». Quel type de recherche émerge de cet AFEC? La compilation et l'analyse des travaux publiés par la société savante, réalisée par Patrice Pinell, permet de tracer les grands traits de la production scientifique en cancérologie dans les deux premières décennies du XX^{ème} siècle. Il en ressort clairement que «ce sont les approches descriptives anatomo-cliniques qui dominent la production (p.93)». Ces travaux, qui concentrent 50% des publications, proviennent de cancers spontanés observés sur les animaux (Écoles Vétérinaires), et de cas étudiés dans les hôpitaux. La démarche est alors de «décrire des formes rares, soit du fait de leur type histologique, soit du fait de leur localisation (p.94)». Là encore -et ce alors même que le but de l'AFEC est explicitement d'élucider les *causes*-, l'approche scientifique du cancer fait la part belle à une compilation de cas cliniques. Ces derniers sont choisis en regard de leur nouveauté, de leur originalité; un fait est intéressant non pas au vue de son caractère typique, et donc source potentielle d'un savoir généralisable, mais de sa singularité. Parallèlement à ce foisonnement d'études descriptives, les considérations étiologiques et pathogéniques «apparaissent relativement disparates (p.96)». Trois hypothèses principales sont discutées: la piste virale, le rôle des agents physico-chimiques, et la notion d'état pré-cancéreux. Les deux premières pistes sont surtout le fait d'expérimentateurs de laboratoire, ayant peu de liens avec la clinique. Notamment, le rôle des agents environnementaux est testé par Pierre Marie et Jean Clunet, qui obtinrent une tumeur bénigne en injectant de l'huile d'olive saturée de Sarlach dans les oreilles d'un lapin (1909). De même, Clunet observe en 1910 un sarcome expérimental chez le rat, après exposition à des rayons X. Sur la base de ces quelques résultats expérimentaux, et de la

¹PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., p.112

grande quantité de données cliniques, Ménétrier avance l'idée d'une croissance du cancer sur la base «d'états pré-cancéreux»: les irritations de toute nature, notamment, peuvent servir de matrice au cancer. Le débat sur les états pré-cancéreux est alimenté en grande partie par les cliniciens, qui y contribuent par l'accumulation d'observations réalisées sur des patients. La notion vague d'*irritation* venant elle-même de la clinique, il est logique qu'elle y trouve son lieu d'épanouissement privilégié: ce concept, inventé sur la base de la diversité des mécanismes de croissance tumorale, est donc taillé sur mesure pour absorber la multiplicité des cas rapportés par les médecins. Chacun peut le préciser, le moduler à sa guise, et y faire rentrer les manifestations pathologiques qu'il observe. D'autre part, il permet de rendre compte de l'*histoire naturelle* du cancer: il n'est en fait que la conséquence immédiate de la distinction entre tumeurs malignes et bénignes, à laquelle il fournit un cadre interprétatif. Une tumeur bénigne est liée à une *irritation*, qui peut servir de point de départ à un cancer invasif. Dans le même temps, ce concept nous donne une première étiologie du cancer: l'irritation (physique ou chimique) est à l'origine du processus de cancérisation. Clairement, cette notion apparaît donc comme un concept *ad hoc* développé par les cliniciens pour continuer leur travail de recensement d'observations, tout en cédant aux exigences naissantes d'explicitation des *causes* du cancer. En conséquence, l'hypothèse de Ménétrier, bâtie en grande partie sur la clinique et pour la clinique, suscite l'enthousiasme du milieu médical. En revanche, les hypothèses ne trouvant que peu d'écho en clinique, notamment l'hypothèse virale, sont largement délaissées par les hospitalo-universitaires. La conséquence directe est que «les différents débats étiologiques sont menés parallèlement, par des groupes différents». Puisque la clinique n'adapte pas son regard à celui de la cancérologie expérimentale, mais crée ses propres concepts, elle ne s'assigne pas comme rôle de trancher entre différentes hypothèses conçues en dehors de la pratique. Ces dernières peuvent donc continuer à se développer. Notons au passage que les différentes pistes étiologiques formalisées par les «non-cliniciens» ne recèlent pas, là encore, d'impasses épistémiques: le rôle des virus dans certains cancers, ainsi que l'influence de facteurs physico-chimiques sont encore des directions d'investigation actives.

D'autre part, l'exemple des débats étiologiques permet de préciser les relations entretenues entre les deux niveaux de la lutte contre le cancer précédemment mis en évidence (la pratique clinique et la médecine expérimentale). L'importance clinique qu'a eu la démarche expérimentale pour apporter des réponses aux questionnements liés à l'usage des rayons X semble s'opposer à l'indifférence que suscite, dans le monde médical, l'apport des non-

cliniciens aux débats étiologiques. La différence fondamentale entre les deux situations semble résider dans la notion de *besoin clinique immédiat*. Dans le cas des débats sur la radiothérapie, la clinique était arrivée à formuler une question claire, que l'expérimentation animale pouvait trancher: *quels types de cellules sont les plus sensibles aux radiations?* Dans le cadre des débats étiologiques, les théories virales ne répondent à aucune question précise posée par les cliniciens dans le but d'améliorer une technique de soin. Clairement, dans les problématiques de l'AFEC portant sur l'étiologie des cancers, les approches expérimentales sont en décalage par rapport à la pratique clinique, puisqu'elles ne sont pas conçues pour répondre à des problèmes précis que cette dernière soulèverait. Les relations entre cancérologie expérimentales et pratique clinique sont donc entièrement définies par le monde hospitalier: si les cliniciens cherchent une réponse précise à un problème soulevé lors de leur activité de soin, des coopérations se mettront en place. A l'inverse, si la clinique trouve ses propres concepts permettant d'une part de garantir l'efficacité du soin, et de donner du sens à sa démarche anatomo-descriptive, elle regardera le monde scientifique «fondamentaliste» avec indifférence. En ce début de XXème siècle, les relations entre les deux niveaux de la cancérologie oscillent donc entre collaboration et clivage, entre entente et conflit, au grès des besoins à court terme de la clinique.

Revenons maintenant au cas de la radiothérapie. Comment les relations de collaboration mises en place entre la médecine expérimentale et la clinique vont-elles évoluer au cours du XXème siècle?

e) Naissance de la radiobiologie: émancipation du niveau 2

Il est à prévoir que l'histologie va prendre une importance de plus en plus grande, car elle apparaît comme la base essentielle de la biologie. Surtout morphologique et descriptive jusqu'à présent, la science des cellules et des tissus est en train de devenir physiologique, chimique, expérimentale¹.

En écrivant ces mots en 1909, le docteur Regaud résume l'évolution progressive que connaît la construction des connaissances scientifiques sur le cancer. Peu à peu, la mise au point des traitements est sous la coupe d'une démarche expérimentale préalable, devant déterminer l'influence biologique des rayons X sur les tissus sains. L'expérimentation à l'aveugle est alors réservée aux seuls patients considérés comme «incurables». La création

¹Cité par PINELL Patrice, Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940), *op.cit.*, p.147

d'un nouvel Institut du Radium doté d'une section biologique dont Regaud prend la tête consacre l'émergence de cette *thérapeutique scientifique du cancer*: son institut devra servir de modèle à une médecine anti-cancéreuse articulant de manière satisfaisante recherche fondamentale et pratique clinique. Comment penser une telle articulation? La pratique clinique doit d'appuyer, comme l'avait énoncé Claude Bernard, sur la recherche «du déterminisme initial des phénomènes». Or, le cas du cancer peut paraître bien mal choisi pour appliquer ce modèle d'investigation, étant donné la difficulté à en dégager les déterminismes étiologiques. Regaud en a évidemment bien conscience, et cherche alors à adapter l'idéal bernardien à la lutte contre le cancer:

Si l'étiologie et la pathogénie du cancer sont des phénomènes inconnus, en revanche l'action des radiations sur les cellules apparaît, elle, accessible à la connaissance: l'irradiation détruit certaines catégories de cellules, elle est donc, par rapport à celles-ci, assimilable au *déterminisme initial* d'un phénomène pathologique. Une démarche de *médecine expérimentale* est possible, dès lors qu'elle prend pour objet non pas la physiopathologie du cancer, mais la physiopathologie qui affecte les cellules (normales ou cancéreuses) irradiées (p.148)

L'objet d'étude de la médecine anti-cancer n'est plus le cancer lui même (inaccessible, pour l'instant, à la médecine scientifique), mais l'effet biologique des radiations. Ce champ d'étude, qui, avant Regaud, avait vu se déployer un foisonnement de tentatives thérapeutiques à *l'aveugle*, doit alors devenir la figure de proue de la nouvelle médecine, fondée sur «les connaissances fondamentales acquises en laboratoire pour tendre à se présenter comme une science appliquée». La démarche construite par Regaud autour de l'Institut du Radium marque donc une rupture dans l'approche du cancer. La préoccupation principale reste *thérapeutique* (on ne cherche pas explicitement à construire des modèles globaux décrivant la nature et les mécanismes pathologiques du cancer); cependant, la mise au point des techniques de soin doit passer par une démarche expérimentale émancipée de la pratique clinique. La naissance de l'Institut du Radium signe donc un renversement des rapports de force entre les niveaux 1 (pratique clinique) et 2 (médecine expérimentale). En renforçant le rôle de la démarche expérimentale dans la mise au point des thérapies, il dessine un modèle donnant plus de poids à un mouvement descendant (du fondamental à la clinique) dans la genèse des représentations médicales du cancer. Si la clinique dictait auparavant les expériences à mener sur la base des questionnements construits au chevet des patients, Regaud ouvre un espace pour formuler des problèmes et mener les recherches associées indépendamment des besoins immédiats de la pratique thérapeutique. En conséquence, les effets des radiations sur les

cellules saines et pathologiques devient un objet d'étude en soi. On voit donc se dessiner une relation rappelant celle liant la «biologie médicale» à la pratique clinique. La première est chargée de mettre au point et de codifier des pratiques thérapeutiques à destination de la seconde. Elle est également chargée d'accroître «la connaissance scientifique du corps humain»: l'étude de la physiopathologie des cellules normales irradiées amène en effet un savoir sur le fonctionnement sain de l'organisme. Par exemple, l'étude expérimentale de Bergonié sur les cellules souches germinales a amené à codifier les pratiques de radiothérapie, à construire une certaine représentation du cancer, et à décrire la balance division/différentiation dans la spermatogenèse.

Une troisième étape dans la construction du modèle moderne d'investigation en cancérologie est franchie avec le développement d'une autre piste thérapeutique: la chimiothérapie. Après être passé du tissu (chirurgie) aux cellules (radiothérapie), le développement des méthodes chimiques de lutte anti-cancer pousse à investir l'échelle sub-cellulaire, et conditionne l'émergence de l'approche *moléculaire* et *génétique* des cancers. Le chapitre 3 sera dédié à l'analyse historique de la lutte contre le cancer dans la seconde moitié du XXème siècle. Nous étudierons alors la dynamique des relations entre pratique clinique, biomédecine et biologie fondamentale dans la genèse de la représentation moderne des pathologies cancéreuses.

3) Conclusion

L'objectif de cette partie était de mettre en évidence l'évolution des modes d'acquisition d'un savoir théorique et d'un savoir-faire thérapeutique sur le cancer. L'étude préliminaire concernant la scientification progressive de la médecine au cours des XIXème et XXème siècle a permis de dégager la construction d'un modèle à trois niveaux –biologie, biologie médicale et pratique clinique. Nous avons montré que ces différents niveaux entretenaient des relations complexes et potentiellement conflictuelles. Les tenants d'un rapprochement entre biologie et médecine développent une idéologie de dépendance épistémique et pratique de la médecine à une science émancipée de la clinique; ils cherchent alors souvent à se rapprocher d'un modèle qu'ils jugent être celui guidant le transfert du savoir depuis les sciences «fondamentales» vers les sciences «appliquées». Or, une analyse des modalités de la découverte médicale met l'accent sur le rôle de la pratique clinique comme espace privilégié de génération d'hypothèses amenant à l'acquisition d'un savoir. Nous avons vu, en effet, que la démarche clinique, empruntée majoritairement pour développer les traitements chirurgicaux

et durant les débuts de la radiothérapie, a permis d'accumuler rapidement un savoir théorique sur le cancer. Le mode d'acquisition des connaissances est alors proche de celui décrit par Paul Thagard, basé sur la construction d'hypothèses par raisonnement abductif. Le développement d'une cancérologie *expérimentale* (en laboratoire) vient alors en appoint de la démarche clinique, pour répondre à des questionnements précis qu'elle soulève et ne peut pas résoudre. Cette domination de la pratique clinique joint a pour effet principal d'entraîner un foisonnement d'études dans des conditions expérimentales diverses ; les praticiens s'orientent alors vers des cadres interprétatifs différents pour rendre compte de leurs cas cliniques, ce qui multiplie les observations concernant la *nature* du cancer. Parallèlement, des théories étiologiques se mettent en place, mais elles ne reçoivent la considération des cliniciens que si elles permettant de donner du sens à leur démarche descriptive. Peu à peu, la dépendance de la médecine expérimentale à la clinique se délite, et un niveau 2 de l'investigation s'autonomise. Notamment, la recherche de laboratoire sur les effets biologiques des radiations devient de plus en plus présente dans la mise en place des traitements, et guide donc la genèse de représentations nouvelles du cancer. Cela concorde avec le développement progressif d'une science fondamentale libérée des questionnements immédiats émanant de la pratique clinique. Ainsi, la lutte contre le cancer se retrouve au cœur du débat opposant l'*autonomie* de la science à sa *finalisation* : une science autonome, dont le seul objectif est de chercher inlassablement, en utilisant les règles et les méthodes de son choix appliquées à l'étude d'objets librement choisis, les lois guidant la marche de l'Univers, est-elle plus à même de construire des connaissances fiables et d'apporter des réponses aux problèmes concrets émergeant du champ social, qu'une science motivée par des objectifs pratiques immédiats? Avant de poursuivre notre analyse historique des modes de construction des connaissances autour du cancer, il est donc nécessaire de présenter l'état des réflexions autour de ce questionnement majeur de la philosophie contemporaine des sciences. Cette analyse sera donc l'objet de notre deuxième chapitre.

Chapitre 2-Science pure, science appliquée: entre fracture et collaboration

Résumé

Ce deuxième chapitre est consacré à une revue de littérature sur le thème des liens unissant une forme dite *pure*, ou *fondamentale*, de la science, à ses applications technologiques. Le débat, dans sa forme classique, suppose l'existence d'une dichotomie nette entre ces deux sphères de l'activité scientifique. Vannevar Bush, dans un rapport célèbre envoyé au Président Roosevelt aux lendemains de la seconde guerre mondiale, différencie une science fondamentale ayant comme seul objectif la découverte des *lois de la nature* d'une science appliquée, assimilée à la recherche industrielle, dédiée à la résolution de problèmes pratiques. Si la première se doit d'être parfaitement *autonome* pour parvenir à ses fins, la seconde est *finalisée*, tendue vers des objectifs immédiats et clairement formulés. Enfin, Bush, héritier d'une longue tradition postulant la primauté du savoir théorique sur le savoir-faire pratique, la science fondamentale est le *pacemaker* du progrès technologique. Par cette assertion, il formule le modèle linéaire du progrès scientifique et technique. A partir des années 60, plusieurs types d'argumentaires critiquant la pertinence du modèle linéaire se sont fait jour. L'analyse d'exemples historiques tend alors à montrer que la technologie présente, d'une part, une forme d'autonomie vis-à-vis des développements fondamentaux, et d'autre part, que la recherche appliquée a une véritable *valeur épistémique*, en tant qu'elle participe à part entière à la construction des connaissances fondamentales. En conséquence, de nouveaux modèles ont été formulés, dont l'un des plus fameux résulte du travail de D.Stokes (1997). Ce dernier prévoit l'existence d'une zone de métissage entre la science *pure*, autonome, et la science *appliquée*. Dans cet espace de recherche *inspirée par l'usage*, et donc finalisée par des objectifs pratiques, la résolution de problèmes pratiques conduit à accroître les connaissances globales des *lois de la nature*. Ce formalisme, tout en conservant une dichotomie discutée entre science pure et science appliquée prévoit donc la possibilité d'interactions complexes entre ces deux pôles. Cependant, la caractérisation fine des dynamiques conduisant conjointement à la construction d'un savoir théorique et de compétences pratiques reste à faire. La lutte contre le cancer, tendue entre la volonté de connaître la maladie et la nécessité de le soigner, apparaît alors comme un cas d'étude particulièrement adapté.

I) Introduction

Dans le premier chapitre, nous avons détaillé l'évolution des modes d'acquisition des connaissances théoriques et pratiques sur le cancer, du début du XXème siècle jusqu'aux années 1940. Nous avons ensuite dégagé un rapide aperçu des voies suivies par la cancérologie dans la seconde moitié du XXème siècle. Cela nous a permis de mettre l'accent

sur l'arrivée tardive de traitements anti-cancer basés sur une compréhension *fondamentale* de l'étiologie de la maladie. Or, comme nous l'avons évoqué, la mise au point de traitements chimiothérapeutiques contre le cancer s'est fortement développée à partir des années 1950. Des relations complexes ont donc nécessairement été tissées entre la biologie -vue comme une science dont le but est la formulation de modèles généraux de fonctionnement de la cellule- et ces démarches empiriques d'innovation thérapeutique. Notamment, toute démarche visant à acquérir un savoir pratique sur le cancer se doit de répondre à cette question: *faut-il comprendre le cancer pour le soigner?* Ce problème a été formellement posé après la guerre par les cliniciens embarqués dans la découverte de nouveaux protocoles de chimiothérapie:

Ils voulaient leur projet Manhattan pour le cancer. Ils réalisaient qu'il n'était pas nécessaire d'attendre plus longtemps des réponses fondamentales sur le cancer pour lancer une attaque massive contre lui. Farber avait, après tout, réussi à mener ses premiers essais cliniques sur la leucémie en ne sachant guère quel était le mode d'action de l'aminoptérine dans des cellules même normales. Oliver Heaviside, un mathématicien anglais des années 1920, avait écrit pour plaisanter la remarque faite au passage par un scientifique à un dîner: *dois-je refuser mon repas parce-que je ne comprends pas le système digestif?* A la question de Heaviside, Farber aurait pu ajouter la sienne: *Dois-je refuser d'attaquer le cancer parce-que je n'ai pas résolu ses mécanismes cellulaires de base?*¹

Le projet Manhattan: symbole d'une coopération scientifique entre des chercheurs, réunis autour d'un problème précis, *construire la bombe atomique*. En quelques années, une équipe rigoureusement organisée, réalisant un travail hautement finalisé, a donné au monde la réalisation technologique la plus aboutie de l'histoire des hommes. Pourquoi ne pas mettre en place ce même effort dans la guerre contre le cancer? Le rapport que Vannevar Bush rédigea à la demande du Président Roosevelt en 1945, concernant les orientations futures à donner à la politique scientifique américaine après la guerre, est très clair à ce sujet. Si le projet Manhattan a abouti, ce n'est qu'en partie grâce aux scientifiques engagés dans les années 1940 par le gouvernement fédéral. Le mérite essentiel en revient aux générations de physiciens ayant œuvré durant des décennies, dans l'ombre des laboratoires du vieux continent, à décrypter la nature de la matière. Autrement dit, comprenons la cellule avant d'en étudier les dérèglements. Lorsque Nixon mis sur pied sa *War on Cancer* dans les années 70, il réalisa un compromis ambigu entre la recherche empirique de traitements et la recherche d'une

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.152

compréhension fondamentale de l'étiologie des cancers¹. Il exemplifie de ce fait toute la complexité des rapports existant entre une biologie fondamentale en pleine progression - portée par les pionniers de la biologie moléculaire- et une recherche de thérapies anti-cancer en pleine effervescence. Dans la continuité du premier chapitre, le chapitre 3 sera dédié à l'étude de ces interactions. Nous montrerons notamment comment en a émergé une théorie souvent décrite aujourd'hui comme un des grands succès de la biologie moderne, le *théorie génétique du cancer*.

Avant cela, et pour bien comprendre l'intérêt qu'offre une analyse historique de la lutte contre le cancer, nous nous devons de dédier un chapitre aux vigoureux débats ayant suivi la publication du rapport soumis par Bush au gouvernement fédéral en 1945. Ce dernier y développe un modèle du progrès scientifique remarquable par son haut degré de conceptualisation. Il y présente notamment sa définition des termes *science fondamentale* et *science appliquée*, et sa conception des rapports que ces deux entités doivent entretenir. Le modèle qu'il met en place, connu classiquement sous le terme de *modèle linéaire*, a fait couler beaucoup d'encre dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, et jusqu'à aujourd'hui. Nous nous proposons, après avoir présenté les notions développées par Bush et leurs origines, de retracer les grandes lignes de ces débats, de manière à en faire ressortir les principales articulations. Nous pourrons de cette manière replacer les observations historiques du chapitre 1, et du chapitre 3, dans le cadre du débat sur l'*autonomie* de la science.

II) Le modèle linéaire du progrès scientifique et technique

1) Contexte: de Condorcet à la bombe atomique

Nous présentons ici quelques éléments contextuels permettant de situer et d'ancrer idéologiquement la construction des politiques de recherche américaines dans les années 40. Nous donnerons en un premier temps des indications concernant quelques prises de position classiques quant à l'organisation de l'enquête scientifique. Cela nous permettra de montrer que cette question se déploie selon trois directions, selon que l'on considère la valeur intrinsèque de la connaissance, l'optimisation épistémique de l'enquête ou les liens entre savoir théorique et savoir pratique. Nous verrons que ces questionnements, qui pèchent souvent par le flou

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit.

entourant les notions d'autonomie, de libre enquête et de science pure et appliquée, ont été réactivés de manière très concrète dans la première moitié du XXème siècle.

a) Condorcet, Humboldt et la “pure idée de la science”

Aucun pouvoir public ne doit avoir l'autorité ni même le crédit, d'empêcher le développement des vérités nouvelles, l'enseignement des théories contraires à sa politique particulière ou à ses intérêts momentanés¹

Par ces mots, Condorcet défend, face à l'Assemblée Nationale, une forme du principe de *liberté de recherche*. L'acquisition de vérités nouvelles est un but en soi, qui ne doit être subordonné aux intérêts particuliers des pouvoirs publics. L'argumentaire que développe Condorcet à l'appui de son propos se déploie dans deux directions. Un premier niveau concerne la méthodologie de la découverte scientifique: “le génie veut être libre, toute servitude le flétrit”. L'exhumation de l'*éternelle vérité* nécessite la libre enquête et la libre expression du génie humain. Ce dernier ne peut se lancer dans un fructueux processus de découverte s'il est asservi, inhibé, par d'autres objectifs que l'accroissement du savoir, éternel et objectif. Un deuxième niveau d'argumentation semble plus radical, et s'applique à démontrer la nécessité de cet accroissement du savoir, eût-égaré à la perfectibilité intrinsèque à la nature humaine:

Puisque l'homme a reçu de la nature une perfectibilité dont les bornes inconnues s'étendent, si même elles existent, bien au delà de ce que nous pouvons concevoir encore, puisque la connaissance de vérités nouvelles est pour lui le seul moyen de développer cette heureuse faculté, source de son bonheur et de sa gloire, quelle puissance pourrait avoir le droit de lui dire : voilà ce qu'il faut que vous sachiez ; voilà le terme où vous devez vous arrêter ? Puisque la vérité seule est utile, puisque toute erreur est un mal, de quel droit un pouvoir, quel qu'il fût, oserait-il déterminer où est la vérité, où se trouve l'erreur²?

Condorcet reconnaît donc une valeur *intrinsèque* au savoir, indépendante des objectifs fixés par les puissances extérieures à la sphère dans laquelle elle s'établit; il est, à lui seul, *utile*. Puisque l'accroissement des connaissances est la seule voie où peut s'engager l'homme pour user de sa *perfectibilité*, elle est une condition nécessaire à son épanouissement. La combinaison de ces deux lignes argumentaires -l'homme doit s'appliquer à découvrir, et pour découvrir, il doit être libre- donne au propos de Condorcet une conclusion immédiate: il faut

¹CONDORCET PM. *Rapport et projet de décret sur l'organisation générale de l'instruction publique. op.cit.*, p.5

²*Ibid*, p.51-52

prôner “l'existence d'une instruction libre et celle des sociétés savantes librement formées”. La nécessité d'une science libre sert ainsi à justifier l'organisation d'une instruction publique indépendante, “droit inaliénable de l'espèce humaine”. Condorcet érige ainsi très clairement un principe d'*autonomie* de la sphère scientifique, en tant que génératrice et dispensatrice du savoir:

Enfin, la société chargée de surveiller l'instruction nationale, de s'occuper des progrès des sciences, de la philosophie et des arts, au nom de la puissance publique, doit être uniquement composée de savants ; c'est-à-dire, d'hommes qui ont embrassé une science dans toute son étendue, en ont pénétré toute la profondeur, ou qui l'ont enrichie par des découvertes¹.

Quelques années plus tard, et de l'autre côté du Rhin, le physicien allemand Humboldt affirmait également, à propos de l'académie prussienne des sciences et des universités naissantes, que:

Ces institutions ne peuvent atteindre leurs buts respectifs que si chacune d'entre elles, autant que possible, se confronte à la pure idée de la science; autrement dit, la solitude et la *liberté* sont les principes devant prévaloir dans cette sphère².

La *pure idée de la science* doit guider l'établissement d'une sphère autonome au sein de laquelle se construit et se transmet le savoir. D'autre part, on trouve chez Condorcet une description frappante de la dynamique de transfert du savoir vers la vie pratique. Il distingue très clairement la connaissance pure de son application pragmatique. Ainsi, l'instruction publique est-elle chargée de former des “hommes instruits, et non des hommes habiles”. Il y a, très clairement, une primauté du savoir sur l'utilité, conduisant l'auteur à préconiser que “dans ces écoles, les vérités premières de la science sociale précéderont leurs applications”. Cette suprématie des vérités premières est justifiée par l'existence de *principes simples* que l'usage de la raison permet d'exhumer:

Ni la constitution française, ni même la déclaration des droits de l'homme ne seront présentés comme des tables descendues du ciel qu'il faut adorer et croire (...). Cette constitution ne sont que le développement de ces *principes simples, dictés par la*

¹*Ibid* , p.49

²HUMBOLDT W. (1810), cité par WILHOT T. *Scientific Autonomy and Planned Research: The case of Space Science*, Poiesis and Praxis 4(4), 2004, p.253

*nature et par la raison dont vous avez appris, dans vos premières années, à reconnaître l'éternelle vérité*¹

La recherche des principes *dictés par la nature* est donc l'activité première sur laquelle doit s'exercer la raison; de cette connaissance fondatrice découle l'organisation pratique d'une société solidement bâtie. Connaître l'*éternelle vérité* conditionne donc l'application de la raison à la vie pratique. De manière plus générale, l'idée de la primauté du savoir théorique sur son application pratique, esquissée par Condorcet, imprègne de longue date la réflexion sur les sciences:

Ce concept plonge ses racines dans de vieilles hypothèses culturelles donnant la priorité au travail de l'esprit sur le travail des mains, et donc à la création de la connaissance scientifique sur l'expertise technique²

Développer une science libre, autonome, occupée à chercher, par les moyens qu'elle juge appropriés, un savoir objectif et universel, est donc nécessaire à plusieurs titres. Le savoir est tout d'abord chargé d'une valeur intrinsèque, d'une *utilité* propre, que lui confère son rôle dans l'épanouissement des facultés humaines. L'homme est naturellement conçu pour construire des connaissances générales sur le monde. D'autre part, la découverte, par ce biais, des *principes simples dictés par la nature*, est un prérequis à l'application de la raison dans le champ social. Or, comme la recherche de ces *vérités éternelles* ne saurait s'épanouir à l'ombre d'une autorité extérieure à la sphère scientifique (de part la nature du génie, par essence libertaire), son autonomie est chose nécessaire. Cette nécessaire liberté d'investigation est, de fait, un argument classique depuis fort longtemps, que Torsten Wilholt résume comme suit:

Un principe de liberté de recherche crée des conditions optimales pour notre quête collective du savoir³.

L'auteur le relie aux appels pour la "liberté de philosopher" énoncés par "Campanelle, Descartes, Milton, et Spinoza". Wilholt rappelle également, à l'instar de Philip Kitcher⁴, que John Stuart Mill a développé un argumentaire souvent cité à l'appui de ce principe:

L'argument de Mill pour la liberté intellectuelle est très général, et repose sur les bases suivantes. Une opinion peut être vraie même si le consensus des meilleurs esprits la

¹CONDORCET PM. *Rapport et projet de décret sur l'organisation générale de l'instruction publique*. Paris, imprimerie nationale, 1792, p.7

²NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*, art.cité, p.1

³WILHOLT T. *Scientific freedom: its grounds and their limitations*, art, cité, p.175

⁴KITCHER P. *Science, Vérité et Démocratie*, op.cit.

déclare fausse. En supprimant une opinion, on risque de perdre l'opportunité d'échanger une erreur pour une vérité

Ce rapide tour d'horizon nous montre que le débat est complexe, et se joue sur de nombreux tableaux. Trois niveaux d'argumentation peuvent être dégagés. On trouve tout d'abord l'idéal d'une *science pure*, c'est à dire non guidée par les intérêts immédiats d'une puissance qui lui est extérieure. Cette *science pure* est revêtue d'une valeur intrinsèque, car elle est la clé de la réalisation de l'être humain en tant que créature *perfectible*. C'est un argument d'ordre métaphysique, touchant à la définition des caractères généraux de la nature de l'homme. Vient ensuite un argument d'ordre épistémique, touchant à la nécessité d'une autonomie de la science en tant qu'entreprise visant à construire une connaissance du monde. On trouve ici le thème classique du *génie libertaire*, ne pouvant mettre à profit ses talents si on lui ôte sa *liberté de philosopher*. Dans une veine touchant plus à l'épistémologie sociale, l'argument de Mill appartient à cette catégorie. Finalement, on trouve un argument touchant à l'utilisation des connaissances. On y affirme la primauté du savoir théorique, prérequis à toute construction d'un savoir pratique.

Sans chercher à être exhaustives, ces remarques préliminaires ont le mérite de mettre en évidence les différents points d'attaque possible pour une réflexion sur l'organisation de l'enquête scientifique. Elles donnent ainsi quelques premiers éléments de contextualisation idéologique de la mise en place des politiques de recherche américaines dans l'après-guerre. Clairement, le débat s'articule autour de trois niveaux: la valeur intrinsèque de la quête intellectuelle libre (niveau métaphysique), l'optimisation des conditions de découverte (niveau épistémique), et le lien entre savoirs théorique et pratique. Toute tentative de conceptualisation de l'enquête scientifique devra donc passer par une définition claire des notions de *liberté de recherche*, d'*autonomie*, de *science pure* et *appliquée*. Surimposés à ces questions de fonds, plusieurs autres facteurs, plus ponctuels, sont à prendre en considération pour décrire le contexte de construction des politiques de recherche. Sans chercher à être exhaustif, nous allons aborder deux arguments souvent cités: l'émergence du monde académique et l'implication de la science et de la technologie dans la seconde guerre mondiale.

b) La naissance de l'université moderne

La mise en place du système universitaire américain actuel est fortement tributaire du modèle européen prévalant au XIX^{ème} siècle, alliant enseignement et recherche:

Dans le dernier tiers du XIX^e siècle, plusieurs centaines d'étudiants américains partent faire leur thèse en Allemagne et rentrent aux États-Unis fort impressionnés par l'importance accordée à la recherche dans ce pays. Ce sont ces jeunes diplômés qui insistent sur la nécessité de développer la recherche dans les universités américaines¹

Une réflexion s'engage alors sur le rôle de l'université, et le contenu des enseignements qui y sont dispensés:

L'université doit-elle se contenter d'offrir une éducation morale et spirituelle aux jeunes gens issus de milieux aisés, se consacrer essentiellement à la recherche ou répondre exclusivement aux besoins de la société (en se mettant à son service)?

L'idée d'un triple rôle de l'université (transmission de la culture, utilité sociale, et recherche scientifique) fait alors son chemin, et bientôt l'université devient le lieu privilégié d'implantation des laboratoires:

La science et la technologie, qui s'étaient jusqu'alors développées hors l'université, font leur entrée dans le cursus, et viennent côtoyer des matières « nobles » telles que le latin, la logique, la philosophie et la littérature. Au XX^e siècle, les recherches en sciences dures (mathématiques, physique, chimie ou biologie) seront d'ailleurs menées essentiellement au sein des universités.

Le monde académique se construit alors autour de coûteux laboratoires de recherche, qui fleurissent au sein d'universités attirant scientifiques chevronnés et jeunes doctorants. La naissance du milieu universitaire, et ses conséquences sur la dynamisation de la recherche scientifique est bien décrite par David Cantor dans une conférence dédiée à la lutte contre le cancer aux États-Unis dans la première moitié du XX^e siècle². En concentrant en même lieu élèves, professeurs, laboratoires, et éventuellement hôpitaux, le gouvernement fédéral a créé les conditions de la domination future des universités dans le paysage de la recherche scientifique:

[Le modèle en vigueur pour la recherche scientifique] était porté par les universités naissantes, qui préparaient leur prééminence dans la science du XX^e siècle, avec des

¹OLIVIER-MELLIOS A. *L'Université américaine entre 1865 et 1920 : un monde à part ?* Higher Education in the English-speaking world Vol. 2-n°1, 2004, p.61

²CANTOR D., *Institut National du Cancer aux États-Unis et soutien fédéral au début du XX^e siècle*, Colloque international «Histoire du Cancer» 2011, http://www.canal-u.tv/video/universite_toulouse_ii_le_mirail/institut_national_du_cancer_aux_États_unis_et_soutien_federal_au_debut_du_xxe_siecle_vo_david_cantor.10972

ressources venant en grande partie de donateurs privés, d'associations philanthropiques, de l'État, et des frais de scolarité¹

Ce mode de financement, fortement indépendant des ressources de l'État, induisait dans l'entre deux guerres une forte hostilité du milieu universitaire vis-à-vis de toute forme de soutien fédéral, en lien avec le "contrôle étatique que de telles aides apporteraient". De fait, certains auteurs, comme Guston (qui a dressé un portrait très complet des conditions sociologiques d'émergence du rapport de Bush)² insiste sur l'existence d'un conflit fort entre les partisans d'une science financée et organisée par l'État, et les tenants d'une science libéralisée, dépendante du secteur privé:

Le conflit central était une lutte entre des réformateurs libéraux qui voulaient organiser la science selon les objectifs de l'État, et des scientifiques conservateurs qui voulaient extraire la science du domaine publique et la garder privée et libre

On voit donc apparaître un premier niveau de tensions, concernant les rôles respectifs à attribuer à l'État et au secteur privé. Qui doit financer, et par là même, décider des orientations de la recherche, les entreprises ou le gouvernement fédéral? Cette première ligne de fracture va être recoupée par des questionnements cruciaux émergeant de la *guerre scientifique* qu'a été la seconde guerre mondiale.

c) Science, technologie et bombe atomique.

Il serait difficile d'exagérer le degré avec lequel les relations entre le gouvernement et la science a été transformé par la seconde guerre mondiale³.

L'importance qu'a eût le développement de nouvelles techniques de guerre dans les années 40 sur l'issue final du conflit est bien connue. Pour faire gagner l'Amérique, les forces scientifiques du pays ont été pleinement sollicitées. En créant l'Office of Scientific Research and Development (OSRD) en 1941, Roosevelt avait en effet mis en place une gigantesque machine visant à développer l'invention de nouveaux outils de guerre:

Crée en 1941, l'OSRD avait joué un rôle crucial au cours de la guerre, pour une large part en réorientant l'ingénuité scientifique des Américains vers l'invention de nouvelles technologies militaires. Pour atteindre ce but, l'agence avait recruté des scientifiques

¹STOKES D. *Completing the Bush Model: Pasteur's Quadrant*, 1997, p.2
http://teamcore.usc.edu/WeeklySeminar/Aug31_2.pdf

²GUSTON D. *Between Science and politics*. Cambridge University Press, 2000

³REINGOLD N. *Vannevar Bush's New Deal for Research: Or the Triumph of the Old Order*. Historical Studies in the Physical and Biological Sciences Vol.17 n°2, 1987, p.299

travaillant dans la recherche fondamentale pour des projets qui mettaient l'accent sur une recherche programmatique¹

La conséquence est immédiate pour la liberté d'investigation des universités:

A travers l'OSRD, les États-Unis ont militairement bridé le pouvoir intellectuel du monde académique, dont les universités -notamment le MIT-, ont reçu un apport massif de fonds gouvernementaux²

La recherche la plus fondamentale est donc laissée de côté, au profit d'une science finalisée vers des applications pratiques clairement définies, avec des résultats spectaculaires:

Les physiciens avaient créé le sonar, le radar, les bombes radioguidées et les tanks amphibies. Les chimistes avaient produit des armes mortelles incroyables (...). Même les mathématiciens avaient été recrutés pour briser le code secret des militaires³

A la tête de cet OSRD, se trouve un ingénieur du MIT: Vannevar Bush. Ce dernier fut particulièrement efficace pour “fournir à la recherche militaire américaine la direction et l'urgence qu'elle nécessitait”⁴. Son grand succès, le summum de la politique scientifique menée par l'OSRD, fut bien sûr, l'explosion de la première bombe atomique sur Hiroshima, le produit du célèbre “projet Manhattan”. De manière extrêmement frappante, son extraordinaire succès pousse une partie de l'opinion publique à vanter les mérites d'une science *organisée et planifié*. Ainsi pouvait-on lire, dans le *New York Times* au lendemain de l'explosion:

Les professeurs d'universités qui se sont opposés à l'organisation, à la planification et à la direction de la recherche à la manière des laboratoires industriels (...) doivent maintenant y réfléchir. Une partie importante de la recherche a été mise en œuvre par l'armée avec précisément les moyens mis en œuvre dans l'industrie. Résultat final: une invention a été fournie en moins de trois ans qui aurait peut-être pris un demi-siècle à développer si l'on avait dû se reposer sur les chercheurs *divas* qui travaillent seuls dans la recherche...Un problème a été posé, il a été résolu par une planification, par une direction compétente et non par le seul désir de satisfaire la curiosité⁵

Une certaine conception de la recherche se répand ainsi dans la population. Deux idées principales en émergent: l'*utilité sociale* et la *finalisation*. Ces deux préceptes doivent servir

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit. p.149

²REINGOLD N. *Vannevar Bush's New Deal for Research: Or the Triumph of the Old Order*, art. cité, p.299

³MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.149

⁴DIZIKES P. *A difference maker*. MIT news, Février 2011, <http://newsoffice.mit.edu/2011/timeline-bush-0216>

⁵New-York Times, 7 août 1945. Cité par MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.150

de critères normatifs à l'organisation de la recherche scientifique. Les thèmes choisis pour l'investigation doivent être réglés sur leur utilité sociale à court terme, immédiatement visible, et son organisation doit être finement réglée, planifiée. Cependant, un autre point de vue devait également se manifester, dicté par ceux qui gardent en mémoire la dette que le projet Manhattan a contracté auprès des physiciens théoriques. Cette idée est bien exprimée par Greenberg dans son œuvre majeure *Science, Money and Politics: Political Triumph and Ethical Erosion (2001)*:

Aux États-Unis, le moment décisif fut Hiroshima. D'une manière que peu de monde avait anticipé, les physiciens théoriques, perçus traditionnellement comme parmi les scientifiques les plus inutiles, étaient célébrés pour avoir gagné la guerre du Pacifique, et on attendait d'eux maintenant qu'ils gagnent la guerre froide. La bombe avait tout changé, et à partir de ce moment, l'utilité promise de toutes les sortes de recherche scientifique devint la clé du bonheur collectif¹

Le point de vue qu'énonce ici Greenberg, c'est celui de Vannevar Bush lui-même. Le directeur de l'OSRD se rend en effet vite compte que le succès du projet Manhattan a conduit à un dénigrement paradoxal de la science fondamentale. Il s'agit, pour lui, de clarifier la situation:

Le principal problème auquel est confronté Bush était la confusion générale entre les termes *science*, *recherche*, et *ingénierie*. Pour la majorité des gens, et même parmi les professionnels (...), le triomphe du projet Manhattan représentait la science²

Pour Vannevar Bush, il devint donc essentiel de mettre au clair les liens existant entre science *fondamentale* et science *appliquée*. Pour mettre sur pied un système cohérent, il s'agit pour Bush d'intégrer à sa réflexion l'autre opposition mise à jour précédemment: les rôles respectifs à donner à l'État et au secteur privé. La pensée de Bush va s'exprimer une première fois en Janvier 1945 dans un court texte littéraire, *The Builders*³, dans lequel il présente sur un mode métaphorique, dont nous traiterons de manière plus approfondie par la suite, sa conception de la construction des connaissances scientifiques. Surtout, ses idées pour l'organisation de la science américaine vont trouver à s'exprimer de manière détaillée lorsqu'en novembre 1944, Roosevelt envoya une lettre à Bush pour lui demander un rapport

¹SHAPIN S. *Guests in the president house* (review of GREENBERG D. *Science, Money and Politics: Political Triumph and Ethical Erosion*). London Review of books, Chicago, 2001, p.3

²REINGOLD N. *Vannevar Bush's New Deal for Research: Or the Triumph of the Old Order*, art.cité, p.299

³BUSH V. *The Builders*. Technology Review, art. cité.

concernant l'organisation de la science d'après-guerre¹. Ce rapport, il sera publié sous le titre *Science, The Endless Frontier* en Juillet 1945². Ce texte présente un haut degré de conceptualisation de l'organisation de la science, et offre une vision très claire des liens entre science *fondamentale* et *appliquée*, ainsi que de la notion d'*autonomie de la recherche*. L'objectif des sections suivantes est de présenter en détail le modèle normatif d'organisation de la science que nous offre Bush, ainsi que son impact sur la science américaine. Nous présenterons ensuite la postérité philosophique de ce travail, en donnant un aperçu du débat édifié autour des concepts définis par Bush. Nous verrons enfin en quoi l'histoire de la cancérologie dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle permet d'apporter des arguments de remise en cause de ce modèle.

2) La science selon Vannevar Bush

La partie précédente nous a permis de mettre au jour les grandes problématiques touchant l'organisation de l'enquête scientifique. Plusieurs lignes de fractures viennent structurer le débat: science *fondamentale* ou *appliquée*, investigation *autonome* ou *finalisée*, gestion *étatique* ou *privée*. Ces antinomies, cristallisées lors de la seconde guerre mondiale, prennent racine dans des questionnements et des prises de position souvent anciennes. Cependant, elles pèchent souvent par le manque de clarté des concepts sur lesquelles elles s'appuient. Concernant par exemple l'idée de *liberté de recherche*, Torsten Wilholt note que:

Malgré des soutiens fréquents et souvent emphatiques, le genre de liberté et de protection qu'un principe de *liberté de recherche* est censé assurer n'est pas toujours décrit de manière très claire³

Le problème de la *liberté de recherche* devient plus épineux encore quand s'y mêlent des considérations concernant le lien entre science fondamentale et appliquée, ou le rôle régulateur de l'État. La force du modèle proposé par Bush est de résoudre du même coup ces trois antinomies dans une description claire de notions habituellement floues. De ce fait, il constitue une base de réflexion précieuse, et sert de fondement à tous les débats approchant, de manière descriptive ou normative, l'organisation de l'enquête scientifique. Le but de cette partie est de présenter les concepts définis par Vannevar Bush. Cette analyse servira de base à

¹GUSTON D. *Between Science and politics*, op.cit.

²BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, op.cit.

³WILHOLT T. *Scientific freedom: its grounds and their limitations*, art. cité., p.175

l'étude des débats ayant fleuri dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle autour de la gestion des activités scientifiques et techniques.

a) Construire une science américaine

Le Bureau de la Recherche Scientifique et du Développement (OSRD), dont vous êtes le directeur, représente une expérience unique de travail en équipe et de coopération dont le but est de coordonner la recherche scientifique, et d'appliquer les savoirs existant pour solutionner les problèmes techniques cruciaux en temps de guerre (...). Il n'y a, cependant, aucune raison de penser que les leçons tirées de cette expérience ne puissent s'appliquer en temps de paix¹.

Par ces mots adressés à Vannevar Bush en Novembre 1944, Roosevelt énonce clairement la situation paradoxale dans laquelle se trouve la science américaine dans l'après-guerre. Des résultats fulgurants ont été obtenus par l'OSRD durant la guerre: conçue pour mener à bien des projets finalisés visant à pourvoir l'armée alliée en techniques innovantes, l'organisation s'est révélée bien plus féconde que prévu. En mettant sur pied une instance scientifique fortement dirigée, coordonnée, contrôlée, l'administration américaine s'était dotée d'un formidable outil d'innovation, qui fut capable, en quelques années, de mettre au point la bombe atomique. Comment, une fois l'ennemi terrassé, tirer partie de cet indéniable succès? Comment réorganiser la science en tenant compte de l'expérience acquise par l'OSRD? Comment passer de l'invention de la bombe atomique à la guérison des maladies incurables? Telles sont, au fond, les questions posées par Roosevelt à Vannevar Bush. Afin de lancer le débat sur un terrain qui lui est favorable, Bush remarque en un premier temps que la réussite du projet Manhattan est trompeuse quant aux qualités propres de la science américaine. En effet, il sait toute la dette que l'OSRD a contracté auprès de la science européenne:

Alors que la bombe a pu voir le jour à Los Alamos, elle était intellectuellement issue de la physique et de la chimie d'avant guerre profondément enracinées en Europe. Le produit emblématique de la science américaine était, au moins du point de vue intellectuel, une importation².

Pour Bush, l'un des pièges à éviter dans l'interprétation des succès de l'OSRD est leur déconnexion des *connaissances de fond* sur la physique de l'atome, acquises en Europe principalement, après de laborieuses décennies de recherche. «Nous ne pouvons pas dépendre plus longtemps de l'Europe comme une source majeure de ce capital scientifique», martèle

¹Lettre du Président Roosevelt à Vannevar Bush, 17 Novembre 1944

²MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.151

Vannevar Bush en introduction de son rapport¹. L'un de ses enjeux devient donc la capacité à constituer, aux États-Unis, un «capital scientifique», constitué d'une «continuelle addition de connaissances sur les lois de la nature». Or, pour Bush, «ces connaissances ne peuvent être acquises qu'à travers la recherche fondamentale (*basic scientific research*)». Le directeur de l'OSRD introduit donc un nouvel objectif à son rapport: démontrer en quoi l'acquisition de connaissances sur le monde est étroitement dépendante du développement d'une certaine forme de recherche, qu'il nomme *fondamentale* et qu'il dote d'un certain nombre de caractéristiques; nous les présenterons dans une première partie.

D'autre part, Bush assure la liaison entre ce *capital scientifique* et ses *applications concrètes*, telles que développées par l'OSRD durant la guerre: “La recherche fondamentale est le *pacemaker* des progrès technologiques”. De manière plus générale, et plus ambitieuse, Bush va s'appliquer à mettre en évidence que:

Les progrès dans la guerre contre la maladie dépendent du flot des connaissances scientifiques nouvelles. La création de nouveaux produits, de nouvelles industries, et de plus nombreux *jobs* requiert (...) l'application de ces connaissances à des fins pratiques

Nous verrons dans une seconde partie les justifications qu'il fournit à l'appui de cette idée. Enfin, le troisième point clé du rapport, qui fera l'objet d'une troisième partie, concerne l'organisation concrète de la science qu'il préconise.

b) Statut de la connaissance scientifique

La science fondamentale est réalisée sans autre finalité que celle de connaître et d'unifier les lois de la nature

Bush définit la recherche fondamentale (*basic research*) selon deux aphorismes, qui reviennent de manière récurrente dans ses textes et forment la toile de fond de sa réflexion sur la nature de la connaissance scientifique. Le premier énonce que la science fondamentale est une entreprise qui a pour but “une compréhension de la nature et de ses lois”. Cette compréhension (*understanding*) permet de construire des “connaissances générales” (*general knowledge*), que Bush oppose implicitement clairement à des *connaissances locales*, apanages de la science *appliquée*. Sur quels présupposés métaphysique Bush fonde-t-il le possibilité

¹BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, op.cit. p.7

d'une telle connaissance? Si le texte *Science, the Endless Frontier* ne s'embarrasse pas de cette question, son court apologue intitulé *The Builders*¹, immédiatement antérieur, nous donne quelques renseignements sur les conceptions de Bush quant à la nature de la connaissance scientifique. Dans ce texte, l'auteur file une métaphore assimilant le travail de la communauté scientifique à celui d'ouvriers occupés à mettre sur pied une cathédrale. Voilà ce qu'il nous dit de l'édifice ainsi construit:

Finally, the edifice itself has a remarkable property. Its form is predestined by the laws of logic and the nature of human reasoning. Everything passes as if it had already been erected in ancient times, and that its blocks had been scattered, hidden and buried, each with its unique form conceived in such a way that it could not adjust to a particular position. In concomitance, these blocks can only be found or recognized after the structure under construction has progressed to the point where their form and position reveal themselves under the eyes of the clairvoyant of the talented worker (p.3).

La connaissance scientifique est donc portée par une logique interne qui oriente son architecture. L'édifice final voit sa forme prédestinée par la *nature du raisonnement humain*. Toute forme n'est donc pas permise; les relations entre les blocs sont déterminées par les caractéristiques intrinsèques de nos modes de raisonnement, et les lois de la logique auxquelles notre entendement souscrit. Or, cette limitation n'en est pas vraiment une, puisque la métaphore de Bush sous-entend la possibilité d'achever cet édifice, c'est à dire de retrouver sa forme *préconçue*, voire même *construite à l'avance*. Si l'on relie cette idée à l'aphorisme selon lequel la science fondamentale cherche une *compréhension de la nature et de ses lois*, il faut admettre que les capacités cognitives de l'homme lui donnent la possibilité de construire un édifice cohérent reliant entre elles, de manière immuable et définitive, les lois de la nature. On retrouve donc l'idée d'une correspondance entre la nature, guidée par des lois, et la raison, qui les découvre et les formule. C'était déjà le postulat de Condorcet, qui considérait des "principes simples, dictés par la raison et par la nature, dont vous avez appris, dans vos premières années, à reconnaître l'éternelle vérité"². La nature et la raison dictent les mêmes règles; en conséquence, l'homme est à même de dégager lui-même tous les *principes simples* qui fondent l'ordre du monde. La notion de *principes simples*, on la retrouve également sous une autre forme dans le rapport de Bush à Roosevelt. Lorsqu'il traite de l'organisation des différentes agences devant financer la recherche (voir partie d)), il affirme:

¹BUSH V. *The Builders*. Technology Review, art.cité

²CONDORCET PM. *Rapport et projet de décret sur l'organisation générale de l'instruction publique*. op.cit.

La science est fondamentalement unitaire. Le nombre d'agences indépendantes devrait être gardé au minimum. La plupart des progrès médicaux, par exemple, viendront d'avancées fondamentales en chimie. La séparation de la science en petits compartiments, ce qui arriverait si plus d'une agence était impliquée, retarderait la connaissance scientifique dans son ensemble

L'unité des sciences est ici affirmée par le biais d'un postulat réductionniste. Au niveau méthodologique, l'unité des sciences est une nécessité. Au niveau épistémique, elle est liée à la structure même du monde. De fait, la science fondamentale doit viser à réduire la quantité d'agences indépendantes, portant des méthodologies et des théories indépendantes. Finalement, la science fondamentale doit donc permettre de mettre au jour les principes de base dirigeant l'ordre naturel. Le deuxième aphorisme définissant la science fondamentale concerne sa finalité:

La recherche fondamentale est menée sans objectifs pratiques (*practical ends*).

Cette idée ne fait que compléter le premier argument. Comme le note Stokes¹:

La science fondamentale est menée sans objectifs pratiques. Cela sonne comme une définition, et bon nombre de gens ont voulu, en conséquence, en faire une définition. Mais Bush a énoncé clairement que la caractéristique essentielle de la science fondamentale est d'essayer de trouver des lois physiques et naturelles *générales* dans le but de repousser les frontières de la connaissance.

Cependant, ce concept de *fins pratiques* est à définir plus précisément. En effet, tout le rapport de Bush tend à démontrer les différents intérêts concrets que son pays retirera du développement des sciences:

Les progrès de la science (...) signifient plus de travail (...) plus de temps pour les loisirs. (...). Les progrès de la science apporteront aussi un plus haut niveau de vie, mènera à la prévention et au soin des maladies, à la conservation de nos ressources nationales, et nous assurera des moyens de défense contre les agressions.

Quasiment nulle part, l'idée d'une valeur intrinsèque de la connaissance n'apparaît. Cette dernière est valorisée parce-qu'elle est fondamentalement utile à la société dans son ensemble. L'introduction de la notion d'*objectifs pratiques* sert surtout à construire une opposition entre science fondamentale et appliquée, que nous présenterons dans la section c). Il faut donc comprendre le rejet des *fins pratiques* non comme un éloge du savoir mais comme une

¹STOKES D. *Completing the Bush Model: Pasteur's Quadrant*, 1997, p.3,
http://teamcore.usc.edu/WeeklySeminar/Aug31_2.pdf

prescription méthodologique: pour construire un savoir, les scientifiques ne doivent pas être guidés par les applications potentielles de leur découverte. Cela nous amène à notre second point.

L'autonomie de la science fondamentale garantit sa fécondité: mécanismes de construction des connaissances

Bush fournit également un certain nombre de conditions nécessaires à l'épanouissement de la science fondamentale telle qu'il l'a définie. En premier lieu, on retrouve le thème classique de la liberté de recherche:

Le progrès scientifique résulte du jeu libre de libres intellects, travaillant sur des sujets de leur choix, de la manière dictée par leur curiosité dans l'exploration de l'inconnu. La liberté de recherche (*freedom of inquiry*) doit être préservée.

Le concept de *liberté de recherche* est ici défini comme la nécessité de laisser aux scientifiques le choix de leur thème de recherche, et de la méthodologie qu'ils emploient. Cette prescription méthodologique doit avoir pour conséquence de lever l'étroit contrôle fédéral mis en place pendant la guerre:

Nous devons faire disparaître les contrôles rigides que nous avons dû imposer, et retrouver la liberté de recherche (*freedom of inquiry*) et cette saine compétition scientifique, nécessaires à l'expansion des connaissances.

Les justifications que Bush avance pour préserver cette liberté de recherche sont implicites. Elles concernent en premier lieu les *mécanismes* de la découverte scientifique. Notamment, il fait appel au caractère inattendu, imprévu, des découvertes:

Les découvertes pertinentes pour les progrès médicaux sont souvent venues de sources isolées et inattendues, et il est certain que cela restera vrai dans le futur. Il est hautement probable que les progrès dans les maladies cardiovasculaires, dans les maladies rénales, dans le cancer, et dans les autres maladies réfractaires viendront de découvertes fondamentales faites dans des sujets étrangers à ces maladies, et sans doute entièrement inattendus par les chercheurs.

L'argument peut donc se formuler comme suit. En sacrifiant certaines branches de la science en prenant prétexte de leur inutilité sociale à court terme, on prend le risque de se priver des découvertes *a posteriori* utiles qu'elles pourraient nous fournir. En sacrifiant la physique théorique avant la guerre, on se serait privé de la bombe atomique. Puisqu'on ne peut savoir à l'avance de quelle piste d'investigation viendront les découvertes, mieux vaut ne

pas en contraindre les tracés. De cette manière, on préserve une certaine diversité qui est, selon Bush, l'apanage d'une science fondamentale laissée libre de définir ses thèmes de recherche:

Une des particularités de la recherche fondamentale est la diversité des chemins qui pourront mener à une avance productive

La recherche fondamentale, pour mener à bien son double projet -déterminer les lois de la nature et, de ce fait, permettre l'amélioration des conditions de vie-, doit donc être libre de définir ses objectifs et ses moyens. En laissant la *curiosité* seule faire son œuvre, on assure l'ouverture de voies d'investigation qui s'avéreront payantes dans l'avenir. Un autre élément peut être relevé dans la description que fait Bush de l'acquisition des connaissances scientifiques: la figure du génie, que l'on trouvait déjà chez Condorcet. Dans son texte *The Builders*, filant la métaphore du chantier, il écrit:

D'un autre côté, il y a ces hommes visionnaires, qui peuvent deviner bien en avance quel bloc manque pour avancer rapidement une des sections de l'édifice, qui peuvent dire, par quelques subtils arguments, où il se trouve, et qui sont doté d'une troublante habileté pour le sortir des rebuts et l'amener à la lumière¹

L'homme providentiel, en science, est celui qui sait apporter l'élément décisif permettant de débloquer une situation et de relancer la construction de l'édifice formé par les connaissances scientifiques. Ces visionnaires bénéficient donc d'une *vue* plus large que leur contemporain de l'édifice dans son ensemble. Cette idée est en cohérence avec les remarques précédentes: comme la forme finale de l'édifice est prédéfinie par *les lois de la logique et du raisonnement*, il est naturel que certains hommes soient capables d'en anticiper les contours. Plus que tous les autres, ces hommes là doivent donc être préservés de toute ingérence externe dans le tracé de leur voie d'investigation: étant seuls à posséder leur talent, ils sont mieux placés que quiconque pour décider de la pertinence de leur recherche. Bien que cet argument ne soit pas formulé explicitement par Bush, il participe à sa conception d'une science fondamentale nécessairement libre et autonome.

La science fondamentale est la seule source de connaissances, et la seule garante du progrès

¹BUSH V. *The Builders*. art.cité., p.3

Il est frappant de constater que tout au long de son texte, Bush assimile progrès scientifique, acquisition de connaissances, et recherche fondamentale. Cette dernière est non seulement un instrument permettant d'accumuler un savoir, mais il est le seul valable:

Les (...) collèges, universités et instituts de recherche sont les centres de la recherche fondamentale. *Ils sont la source du savoir et de la compréhension.*

En outre, les termes *recherche fondamentale* et *science* sont très souvent pris pour synonyme. Bush emploie indifféremment l'une ou l'autre de ces expressions pour désigner toute activité visant à étendre la connaissance (*knowledge*) du monde extérieur. Cette connaissance, Bush considère implicitement qu'elle ne peut être que d'un type, issue des méthodologies développées au sein de ce qu'il a défini comme étant la *science fondamentale*. Dans l'introduction de son rapport, Bush nomme ce type de savoir des "connaissances globales" (*global knowledge*). Ce terme laisse alors une place à d'autres types de connaissance (par exemple, une *connaissance locale*, qui serait munie d'autres vertus à discuter). Cependant, il est intéressant de constater que cette expression n'est utilisée qu'une fois. Rapidement, un glissement s'opère, et la *connaissance globale* devient *connaissance* tout court. Autrement dit, il n'y a plus qu'un type de savoir possible sur le monde, et il est fourni par la science fondamentale. En résumé, Bush définit un champ d'activité, qu'il nomme *recherche fondamentale*, et qu'il assimile à la *science* en tant que seule entreprise capable de construire des connaissances épistémiquement valides sur le monde. Ces connaissances forment un tout dont la structure est parfaitement déterminée à la fois par la structure de l'esprit (règles interne dirigeant l'utilisation de la raison) et par la structure du monde (lois de la nature). Ces dernières tendent à être réduites à un petit nombre de principes simples et universaux. Le seul objectif avoué de la recherche est la construction de cet édifice, indépendamment de toute préoccupation pour des *fins pratiques*. En effet, la nature de la science fondamentale impose, en tant qu'exigence méthodologique, une autonomie totale des chercheurs vis-à-vis des exigences immédiates de la société. Si les découvertes cruciales sont faites souvent *par hasard*, c'est à dire en dehors des objectifs initialement fixés au sein d'une voie de recherche, alors il faut conserver la diversité des pistes d'exploration ouvertes par une recherche fondamentale *libre*. Or, bien que les fins pratiques ne doivent pas guider l'élaboration d'une politique de recherche, nous avons vu que Bush insiste sur les gains concrets apportés, *in fine*, par une telle stratégie: la connaissance des lois de la nature est un prérequis nécessaire à l'amélioration globale des conditions de vie. Si la non considération des fins pratiques est une exigence méthodologique, cela n'implique pas, bien au contraire, que la science ne doive

servir à rien. C'est pourquoi Bush a inclus dans son rapport non seulement une manière générale de penser la nature de la recherche fondamentale, mais également ses rapports à l'innovation technologique. Comment donc se fait le lien entre la recherche fondamentale et ses applications pratiques? C'est le deuxième grand thème du rapport, au sein duquel Bush clarifie les liens entre science fondamentale et science appliquée.

c) La science fondamentale est le “pacemaker du progrès technologique”

Certaines parties de l'édifice sont utilisées pendant la construction, de part les applications de la science, mais d'autres sont simplement admirées pour leur beauté et leur symétrie; leur possible utilité n'est pas considérée¹

Bush construit une opposition très nette entre ce qu'il définit comme étant la recherche fondamentale, et une forme de science guidée par des considérations utilitaires. Cette tension émerge naturellement de la coexistence de deux thèses *a priori* contradictoires: la recherche fondamentale doit être menée sans objectifs pratiques, mais est cruciale pour améliorer le niveau de vie des citoyens. Ce paradoxe est résolu par la nette séparation de deux catégories d'activité scientifique. A la recherche *fondamentale*, Bush adjoint ainsi la recherche *appliquée*:

Il existe une tension inhérente entre le mouvement conduisant à la connaissance fondamentale d'une part, et les considérations utilitaires d'autre part, et, par extension, une séparation radicale entre les catégories de la recherche fondamentale et appliquée²

Un des exemples que donne Bush d'un cas de recherche appliquée est la recherche menée dans les laboratoires rattachés à une industrie. Il en donne ainsi les caractéristiques:

L'industrie est généralement inhibée par des objectifs préconçus (*preconceived goals*), par ses propres standards clairement définis, et par la pression constante de la nécessité commerciale. Rarement, des progrès satisfaisant en science fondamentale peuvent émerger des conditions prévalant dans les laboratoires industriels

La recherche appliquée est donc caractérisée d'une part au niveau méthodologique (*standards clairement définis*), et au niveau des thèmes de recherche (*objectifs préconçus*). Il y a donc, pour Bush, un appauvrissement net de la diversité des voies d'investigation et des méthodes utilisées. Cet argument permet tout à la fois de différencier clairement science fondamentale et appliquée, et de justifier la nécessaire autonomie de la première. La présence d'*objectifs préconçus* inhibe la recherche; le seul objectif épistémiquement valide est la

¹BUSH V. *The Builders*, art. cité, p.2

²STOKES D. *Completing the Bush Model: Pasteur's Quadrant*, art.cité, p.3

découverte des *lois de la nature*, et la seule méthode de découverte adéquate, la *curiosité naturelle* du chercheur. Toute autre organisation de la recherche se rapproche d'une forme appliquée de la science, et réduit son champ d'exploration.

Cette séparation une fois nettement établie, Bush peut établir un modèle de liaison entre recherche *fondamentale* et *appliquée*. Cette relation est l'un des grands thèmes du rapport. L'auteur établit un mouvement simple, basé sur l'existence d'un *flux de connaissance* depuis la science fondamentale vers ses applications. Bush justifie cette idée en notant que:

Les nouveaux produits et les nouveaux procédés nécessitent de nouveaux principes et de nouvelles conceptions, qui sont laborieusement développés dans les plus pures sphères de la science.

Puisque, comme nous l'avons montré dans la section précédente, l'accumulation de connaissances nouvelles ne peut se faire que *via* la recherche fondamentale, et que l'innovation dépend de ces *nouveaux principes*, la conclusion s'impose directement: “la recherche fondamentale est la pacemaker du progrès technologique”. Plus concrètement, “la recherche fondamentale crée le fond depuis lequel les application pratiques du savoir peuvent être dessinées”. L'argument se résume donc comme suit: pour innover, il faut connaître, et pour connaître, il faut développer la science fondamentale. Comme le résume Stokes:

En isolant la recherche fondamentale du court-circuit provoqué par la considération précoce des objectifs pratiques, elle deviendra une dynamo puissante pour l'innovation technologique. Les avancées de la science seront converties en technologie par un processus de transferts de technologie, descendant depuis la recherche fondamentale vers la recherche appliquée, le développement, la production d'opérations¹

Il y a donc clairement deux niveaux d'*utilité* à considérer. Les *objectifs pratiques* dont traite Bush sont l'apanage de la science appliquée, qui cherche à résoudre des problèmes concrets et clairement formulés dont la solution attendue doit être une innovation technologique. La science fondamentale, qui se fixe comme seul objectif de découvrir et formuler dans le langage de la science les *lois de la nature*, est utile en ce qu'elle fournit des concepts novateurs qui pourront être utilisés dans un second temps. Dans ce cadre, comme le note Reingold (1987)², le rôle de l'*ingénieur* est crucial. Par sa bonne connaissance à la fois du langage de la science fondamentale, et son implication dans la résolution de problèmes, il

¹STOKES D. *Completing the Bush Model: Pasteur's Quadrant*, art. cité, p.4

²REINGOLD N. *Vannevar Bush's New Deal for Research: Or the Triumph of the Old Order*, art.cité, p.299

personnifie ce flux de connaissances. L'argument de l'utilité seconde de la science fondamentale, Bush le pousse à un niveau supplémentaire, en introduisant des valeurs ayant cours à l'échelle de la société:

Les progrès de la science, appliqués à des objectifs pratiques, signifient plus de travail, des paies plus importantes, des horaires plus légers, des récoltes plus abondantes, plus de loisirs (...). Les progrès de la science amèneront aussi de plus hauts standards de vie, à la prévention et à l'éradication des maladies (...). Mais pour atteindre ces objectifs -sécuriser un haut niveau d'emploi, maintenir une position de *leadership* mondial-, le flot de connaissances nouvelles doit être continu et substantiel

L'enjeu dépasse donc la simple santé économique des entreprises. Il s'agit d'une part, à l'échelle de la population, d'améliorer drastiquement les conditions de travail et le confort de vie; d'autre part, à l'échelle de l'État, d'assurer la puissance de la nation. Bush donne quelques exemples concrets de ce lien science fondamentale/appliquée, dont un qui nous intéresse particulièrement, puisqu'il traite de la cancérologie:

Des avancées notables ont été faites dans le diagnostic précoce du cancer, et dans les traitements radiologiques et chirurgicaux de la maladie. Ces résultats ont été acquis grâce à une grande quantité de *recherche fondamentale* en médecine et dans les sciences précliniques, et par la dissémination de ces nouvelles connaissances jusqu'aux médecins

Bush généralise cette idée en affirmant que «la découverte de nouveaux agents thérapeutiques résulte habituellement d'études fondamentales en médecine et dans les sciences sous-jacentes». Cette idée est cruciale pour comprendre les implications du modèle proposé par Bush en médecine. Les parties suivantes seront d'ailleurs dédiées à la critique de son argumentaire à la lumière de notre analyse de l'histoire de la cancérologie. D'ores et déjà, remarquons que l'affirmation selon laquelle la recherche fondamentale précède les innovations thérapeutiques, notamment en cancérologie, entre directement en conflit avec l'étude historique réalisée dans le premier chapitre. Nous avons en effet remarqué qu'à l'inverse, la mise au point et le développement des traitements anticancéreux dans la première moitié du XX^{ème} siècle s'est faite indépendamment de quelconques connaissances fondamentales -au sens de Bush- de la biologie des cancers. Notamment, la mise au point de la radiothérapie et de la chimiothérapie s'est toujours faite en suivant des *objectifs pratiques* (au sens de Bush) : détruire les cellules tumorales. Nous avons longuement démontré que la méthodologie utilisée pour atteindre ces objectifs ne s'est jamais embarrassée de la nécessité de *connaître*. Il

s'agissait bien plutôt d'un bricolage empirique mené à bien en dehors de la sphère de la science fondamentale.

De toute évidence, les concepts de science fondamentale, de science appliquée, d'objectifs pratiques que Bush introduit dans son rapport ne semblent donc pas pleinement satisfaisants pour penser les progrès de la médecine. Nous délayerons ce point dans la troisième section de ce chapitre. Nous montrerons que l'histoire récente de la cancérologie (depuis les années 50) fournit d'autres arguments de ce type. Reste un dernier point à éclaircir. Comment Bush compte-t-il organiser concrètement la recherche afin qu'elle satisfasse à ses conceptions?

d) Organisation concrète

Un nécessaire investissement de l'État dans la recherche fondamentale

L'argumentation de Bush a donc pour conclusion forte que la nation récupérera les bénéfices technologiques de ses investissements dans la science fondamentale. Mais pour ce faire, l'État doit aider à la construction du savoir, en soutenant la recherche fondamentale:

Le moyen le plus important par lequel le gouvernement peut soutenir la recherche industrielle est d'augmenter le flux de connaissances, par le support de la recherche fondamentale

Bien évidemment, le meilleur moyen d'assurer ce soutien à la science est d'en devenir le bailleur de fond: "la recherche fondamentale devrait être renforcée en utilisant des fonds publics". Constatons, une fois de plus, que cet investissement de l'État n'est pas lié à la valeur intrinsèque de la connaissance; la préoccupation de Bush est avant tout de développer la *recherche industrielle*. En injectant de l'argent public dans les laboratoires, le gouvernement fédéral ne jouera pas les mécènes désintéressés. A l'inverse, il investira sur une valeur sûre qui lui rendra au centuple sa mise de départ. Dans la même logique, Bush est préoccupé par les dépenses qu'occasionnent les diverses maladies réfractaires, notamment les pathologies mentales:

Approximativement 7 millions de personnes ont des pathologies mentales au États-Unis (...) pour un coût de 175 millions de dollar par an" C'est pourquoi "le gouvernement devrait étendre le support financier à la recherche fondamentale en médecine

Cette recherche fondamentale s'organise autour des deux pivots que sont les établissements d'enseignement supérieur, et les instituts de recherche. Dans ces espaces, peuvent converger

les financements publics et privés: «Les universités et instituts de recherche, soutenus par des fonds publics et privés, sont les centres de la recherche fondamentale». Comme les progrès de la science sont souhaitables à la fois pour les entreprises, qui innovent, et pour l'État, qui se modernise, ces deux instances ont tout intérêt à financer la recherche. Ainsi, le modèle présenté par Bush a le mérite de réconcilier les sphères publiques et privées, dont les intérêts convergent pour soutenir la recherche fondamentale.

La création d'agences nationales permettra de mettre en application le modèle préconisé par Bush

Une nouvelle agence devrait être établie par le Congrès (...). Cette agence, d'autre part, devrait être une agence indépendante dévolue uniquement au support de la recherche scientifique et de l'éducation avancée. (...) La recherche scientifique ne peut pas être menée de manière fructueuse en tant qu'adjoint ou subdivision d'une agence opératoire.

Cette affirmation découle naturellement de la conception qu'a donnée Bush de la recherche fondamentale. Sa nécessaire autonomie vis-à-vis de toute autre fin que l'étude des lois de la nature conduit en effet à exiger la création d'une agence gouvernementale indépendante chargée de répartir les fonds. Bush propose, de manière très détaillée, le schéma d'organisation possible d'une telle agence. Cette Fondation Nationale de la Recherche (*National Research Foundation*) devra être subdivisée en différentes agences dédiées chacune à une branche de la science (Médecine, Science naturelle), à l'éducation, ou à la collaboration scientifique internationale. Sans rentrer dans le détail de ces propositions, qui dépassent le cadre de notre étude, notons que Bush prévoit également les liens que cette agence aura avec le gouvernement, et avec les scientifiques eux-même. Les membres de la NRF devront calculer "les besoins financiers des différentes Divisions et proposer au Président une estimation annuelle des fonds requis". La décision finale du gouvernement se fera sur la base de leur propre connaissance des avancées scientifiques les plus récentes:

Pour assurer la coordination des activités scientifiques communes de ces agences gouvernementales, un Bureau de Conseil Scientifique (*Science Advisory Board*) devrait être créé pour aviser les branches exécutives et législatives du Gouvernement sur ces questions (...). Ce bureau devrait être composé de scientifiques désintéressés qui n'ont pas de connexion avec les affaires d'une quelconque agence gouvernementale.

Le financement par l'État des différentes agences de la *National Research Foundation* (NRF) doit donc être coordonné en suivant les conseils de *scientifiques désintéressés*. Eux seuls sont

à même de constituer un contre-pouvoir nécessaire à la préservation de l'autonomie de la science fondamentale. L'argent versé aux différentes agences est ensuite réparti dans les Universités, en suivant quelques règles précises détaillées par Bush. Tout d'abord, il est nécessaire d'assurer "une stabilité à long terme de l'apport financier, de manière à rendre possibles des programmes sur le long-terme". Ensuite, et surtout, les agences de la NRF ne devront pas contrôler l'usage que les centres de recherche font de leur argent:

Le soutien à la recherche fondamentale doit laisser le contrôle interne (...) des méthodes et des objectifs de la recherche à l'institution bénéficiaire elle-même.

Bush cherche ainsi à "assurer une indépendance et une liberté complète de la nature, objectif et méthodologie de la recherche menée dans les institutions recevant des fonds publics" Il défend ainsi un double niveau d'autonomie de la recherche: vis-à-vis de l'État, en tant que bailleur de fond, et vis-à-vis de l'agence de distribution de ces fonds. L'individu, ou le collectif menant la recherche est donc le support de base de la liberté d'investigation.

Postérité de l'organisation proposée par Bush

De nombreux auteurs s'accordent à dire le rapport de Bush au président Roosevelt reste l'un des documents "les plus marquants en matière de politique scientifique dans les démocraties occidentales"¹. Le modèle qu'il propose a durablement imprégné l'organisation de la science américaine:

Les politiques scientifiques depuis la seconde guerre mondiale ont été, dans une large mesure, conduites par le fameux article de Vannevar Bush: Science, the endless frontier².

Pour Guston (*Between Science and politics*³), "Bush a inventé la machinerie institutionnelle de l'âge d'or de la science américaine". Cette influence a largement dépassé les frontières des États-Unis, puisque le rapport de Bush

a fondé les politiques scientifiques et techniques de tous les pays industrialisés jusqu'à la fin du XXème siècle⁴.

¹RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal, 2012

²NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*, art. cité, p.1

³GUSTON D. *Between Science and politics*, op. cit., p.52

⁴CLAESSENS M. *Le progrès au XXIème siècle*, Harmattan, 2003, p.33

Ce constat s'applique visiblement à un domaine qui nous intéresse plus spécifiquement: la médecine. Le modèle introduit par Bush aurait ainsi été «le modèle dominant de la recherche médicale des années 50¹ ».

Quelles dispositions concrètes ont accueilli le rapport rédigé par Bush? Le principal événement que l'histoire retient est la création de la National Science Foundation, en 1950, sous la présidence de Truman². Cette institution est le miroir fidèle de la National Research Foundation préconisée par Bush. En effet, elle fut "explicitement créée pour encourager l'autonomie scientifique". Au sein de cette NSF, différentes agences furent mise en place, notamment le fameux National Institut of Health (NIH). La constitution de ces organismes promouvant une recherche fondamentale autonome a bouleversé le paysage de la science américaine. Comme la note un article récent:

La mise en place et le succès de cette nouvelle approche de la recherche ne se sont pas fait attendre. (...) le budget de la recherche a explosé, le nombre de scientifiques formés a fortement augmenté et les publications scientifiques se sont multipliées³.

Ce fort appui fédéral à la recherche académique était complété par une recherche industrielle dynamique, comme le préconisait Bush:

La recherche académique, adossée à une puissante recherche industrielle privée et soutenue par un financement public sans faille, constituait le socle de la politique gouvernementale pour faire face aux défis de la guerre froide. On n'a, d'ailleurs, pas manqué d'appeler cette période l'âge d'or de la recherche scientifique

Durant cet âge d'or, le modèle mis en place par Bush guide ainsi grandement le financement fédéral de la recherche. Concrètement, les rapports entre la NSF et les pouvoirs publics étaient conçus pour offrir une relative autonomie à la sphère scientifique:

La NSF était sous surveillance du congrès, et distribuait des bourses basées sur le processus de revue par les pairs (*peer review*)⁴.

Le rôle du Congrès américain est donc de doter les organismes de recherche d'un certain budget global, que ces derniers gèrent de manière autonome:

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies: une biographie du cancer*, op.cit., p.151

²DIZIKES P. *A difference maker*, art.cité.

³DJEBALI T. *Recherche et développement dans les universités américaines: quel rôle pour les pouvoirs publiques?* art. cité, p.51

⁴DIZIKES P. *A difference maker*. art. cité.

Les subventions publiques à la recherche sont attribuées selon plusieurs procédés dont le plus important implique une aide financière par l'intermédiaire des agences fédérales telles que la NSF et les *National Institutes for Health* (NIH). Ces organismes d'État sont habilités à évaluer et à financer les projets de recherche proposés par les laboratoires publics et universitaires. (...) Le budget de ces fondations et organismes publics varie en fonction de la conjoncture économique et politique¹

Ce principe de base a le mérite de laisser aux scientifiques une grande autonomie dans la gestion des fonds alloués par l'État. Cependant, une première critique immédiate émerge d'un constat simple. Le Congrès vote chaque année le budget consenti à chacune des agences de la recherche. En conséquence, le montant global offert, ainsi que sa répartition entre les différentes instances, reflète des choix politiques établi en dehors de la sphère scientifique. Ces choix influencent mécaniquement le type de recherche mené:

Il faut nuancer l'autonomie de la recherche américaine. Si celle-ci est visible sur le plan de la gestion, du recrutement des chercheurs et des rémunérations, les pourvoyeurs de fonds (État, entreprises) définissent les domaines qu'ils jugent porteurs ou nécessaires. C'est ainsi que ces dernières années les sciences de la vie se sont taillées la part la plus importante du budget R&D à l'université (58% en 2001). L'industrie pharmaceutique et médicale, devenue un enjeu stratégique et financier, explique ces choix. Cela dit, la nature même de la recherche demeure inchangée: l'université est un endroit pour la recherche fondamentale avant tout

Ainsi, tout en garantissant l'existence d'une recherche fondamentale dynamique et autonome au sens de Bush, le bailleur de fond peut difficilement être neutre. En conséquence, "le financement de l'université est parfois tributaire des choix politiques et idéologiques, du contexte économique et international". Cette simple remarque permet de mettre un premier bémol à la notion d'*autonomie* utilisée par Bush. La deuxième remarque que l'on fera ici concerne l'évolution manifeste des rapports entre l'État, le monde académique et la science au cours des années 80, allant dans le sens d'un renforcement de la science appliquée:

A plusieurs égards, les années 1980 ont apporté des modifications majeures [dans le monde universitaire]. En effet, (...) la contribution de l'État dans le domaine de la R&D au sein des universités et la contribution de celles-ci dans le domaine économique ont été renforcés. Une série de mesures a été engagée pour consolider la collaboration des universités avec les entreprises privées. Parmi les lois qui eurent

¹DJEBALI T. *Recherche et développement dans les universités américaines: quel rôle pour les pouvoirs publiques?* art. cité., p.51

une portée significative, on peut citer le *Small Business Innovation Development Act* (1982), le *National Cooperative Research Act* (1984), le *Federal Technology Transfer Act* (1986) et le *National Competitiveness Technology Transfer Act* (1989). Ces lois, et bien d'autres, sont venues compléter deux textes adoptés en 1980 : le *Stevenson-Whydler Technology Innovation Act* et le *Bayh-Dole University and Small Business Patent Procedure Act*.

Concrètement, l'autonomie du monde académique vis-à-vis de la recherche *industrielle* (au sens de Bush) est peu à peu rognée par l'exigence de coopération public/privé imposée par le gouvernement:

Le rôle de l'État dans l'inspiration, la conceptualisation et la mise en place de cette politique s'exprime par les recommandations gouvernementales exigeant que les laboratoires privés soient associés à des universités et à celles-ci d'être associées à des entreprises privées. Dans l'attribution des subventions publiques à la recherche, le respect de ces exigences est un facteur essentiel. (...) Un projet scientifique dont la mise en œuvre nécessite un financement public n'a aucune chance d'aboutir s'il n'a pas une dimension innovatrice et s'il n'établit pas une collaboration avec les entreprises privées¹

Un deuxième coup semble donc porté à l'idéal de Bush. Les universités, siège de la recherche fondamentale, ne disposent plus d'une complète autonomie vis-à-vis des intérêts du domaine privé. Cet état de fait est amplement commenté, depuis quelques années. Certains auteurs ont notamment annoncé la survenue d'un "mode 2" de la recherche scientifique². Ce nouveau mode de production de la connaissance scientifique, apparu au milieu du XXème siècle, serait caractérisé par une focalisation des chercheurs sur des thématiques précises, déterminées par des considérations utilitaires. La manière dont les fonds sont distribués aux scientifiques -sur la base d'un ancrage fort dans des questionnements d'importance sociale forte- serait responsable de cet état de fait. Ce modèle a été critiqué à maintes reprises. Dans les années 2000, Etzkowitz lui reproche notamment l'idée selon laquelle cette organisation de la recherche serait *nouvelle*:

¹DJEBALI T. *Recherche et développement dans les universités américaines: quel rôle pour les pouvoirs publiques?* art. cité., p.51

²GIBBONS M. *The new production of knowledge: The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies*, 1994.

Le soi-disant Mode 2 n'est pas nouveau. C'est le format original de la science avant son institutionnalisation académique au XIX^{ème} siècle¹

L'auteur rappelle notamment qu'au XVII^{ème} siècle la majorité des découvertes ont été faites *via* la résolution de problèmes pratiques liés à la navigation, à l'exploitation des mines... Dans cette optique, c'est plutôt l'organisation prônée par Bush qui est inhabituelle:

Le Mode 2 représente la base matérielle de la science, la manière dont elle agit effectivement. Le Mode 1 est une construction, mis en place pour justifier l'autonomie de la science

Pour Etzkowitz, l'apparition du Mode 1 serait ainsi le fruit de l'union de trois éléments: la naissance des universités, la théorisation par Merton de l'idéal de la *science pure*, et le rapport de Bush². L'auteur propose un modèle descriptif alternatif au modèle linéaire, qu'il nomme modèle en triple hélice (État-Universités-Entreprise). Cette recherche de nouveaux modèles *descriptifs* révèle l'existence de débats *normatifs* sous-jacents remettant en cause la pertinence du lien étroit entre recherche fondamentale et innovation d'une part, et innovation et progrès économique d'autre part. L'objectif de la section suivante est de s'intéresser aux fondements théoriques de cette remise en cause. Nous en détaillerons donc les différentes manifestations, et les oppositions qu'elle rencontre. Nous verrons que cette critique du modèle linéaire s'articule en trois phases. Une première phase s'initie dès la parution du rapport de Bush. Menée par des historiens et des économistes, elle cherche à montrer, à l'aide d'*études de cas*, que les liens entre science fondamentale et science appliquée ne sont pas forcément linéaires: il existe notamment une certaine autonomie de la *technologie* vis-à-vis de la *science*. Réciproquement, la recherche menée avec des objectifs précis *modèle* souvent les orientations de la science fondamentale. Une seconde phase cherche à intégrer ces études de cas dans un modèle plus général, gardant néanmoins la distinction entre science fondamentale et science appliquée. C'est notamment le cas du concept de *Quadrant de Pasteur*, développé par Stokes, et dont nous montrerons les racines plus anciennes. Enfin, une troisième phase cherche à se débarrasser de la notion d'*objectif* de la -curiosité ou pragmatisme- comme facteur de différenciation entre deux types d'investigation.

¹ETZKOWITZ H. *The dynamics of innovation: from National Systems and "Mode 2" to a Triple Helix of university-industry government relations*. Research Policy, 2000, p.116.

²ETZKOWITZ H. *The dynamics of innovation: from National Systems and "Mode 2" to a Triple Helix of university-industry government relations*, art. cité.

Dans un second temps, nous présenterons une analyse des évolutions de la cancérologie des années 1950 à aujourd'hui. Nous montrerons que cette étude historique fournit d'autres types d'arguments pour critiquer la pertinence épistémique du modèle proposé par Vannevar Bush.

III) “Est-ce le génie ou la technologie qui conduit la science”?

La relation de la science à la technologie ne fait normalement pas la une des journaux. Mais le 7 août 1984, elle se retrouva sur la première page de la section Science du New-York Times. On pouvait y lire cette question: *Est-ce le génie ou la technologie qui conduit la science*¹ ?

La question de la *technologie*, et de ses rapports avec l'activité scientifique dans son ensemble, est fortement liée à l'essor de la société industrielle. Dans la première moitié du XIX^{ème} siècle, John Bigelow, le fondateur du MIT, écrivait pour la première fois un traité consacré à la définition du concept de *technologie*². Il justifiait sa démarche ainsi:

Il n'y a probablement jamais eu une autre époque que celle que nous vivons au cours de laquelle autant de talents et d'industrie aient été déployés dans le domaine de l'application pratique de la science, ni aucune dans laquelle cette activité ait été autant gratifiée

Dans son optique, la technologie se devait d'être un champ d'étude consacré au recensement des “termes techniques usuels [rencontrés] dans des guides de voyage contemporains ou dans des publications périodiques”. En utilisant le lexique de l'époque, la technologie était l'étude des *arts*, que l'auteur différencie de la science de cette manière:

Nous appelons communément sciences les domaines de la connaissance qui, par leur nature, relèvent plutôt de la spéculation intellectuelle ou de l'abstraction, et qui ont pour objet les vérités, les phénomènes, qui existent au moment où nous les étudions. A l'opposé, les arts renvoient aux domaines de la connaissance qui sont issus de *l'ingéniosité humaine*. (...). La découverte est œuvre de la science, *l'invention* est œuvre de l'art (p.3)

Les *arts*, étudiés par la technologie, sont le berceau de l'invention, et donc de l'innovation. Par un glissement sémantique étudié par Léo Marx³, la technologie finit par désigner ces arts eux-même, c'est à dire “le stock de savoir technique et d'équipement possédé par la société”.

¹WISE G. *Science and technology*. Osiris 1, 1985, p.229

²BIGELOW J. *Elements of technology*. Boston, 1829, p.2

³MARX L. *Technology : The Emergence of a Hazardous Concept*, Technology and culture, Vol. 51, n°3, 2010

Le concept d'*innovation technologique* apparaît alors, comme élément moteur de l'économie moderne. En ce sens, la technologie a “un rôle central dans le façonnement de la société industrielle moderne”. Ce couplage de la technologie aux intérêts économiques a poussé, dans la seconde moitié du XXème siècle, à ré-ouvrir le débat du lien entre science fondamentale et science appliquée. La *technologie* est alors prise comme un exemple de science appliquée au sens de Bush:

Pourquoi la science pure et appliquée, ou la science et la *technologie*, avancent de concert? La science est-elle assimilable à la technologie? Si non, les deux se recouvrent-elles? Si oui, pourquoi et comment?¹

Comme le rappelle, quelques années plus tard, George Wise, l'intérêt de ces questions est avant tout pragmatique. L'importance économique de la dynamique d'innovation, déjà formulée par Bush dans son rapport, rend cruciale la question des rapports entre *science* et *technologie*:

Comment dépenser les millions de dollars des fonds fédéraux? L'objectif de ces dépenses est de générer des *innovations technologiques*. Si la science conduit la technologie, alors l'argent doit être dépensé dans la science. Si la technologie se conduit à la fois elle-même et la science, alors l'argent doit être dépensé en technologie².

Premièrement, on retrouve la notion fondamentale d'*utilité pratique* du financement étatique de la science. Comme Bush l'avait clairement énoncé, l'argent investi ne l'est pas en vertu d'une valeur intrinsèque de la connaissance, mais des innovations (au sens large) qui en découleront. D'autre part, on voit apparaître deux enjeux dans ce questionnement, qui émergent de l'ambiguïté du terme *science*. Le premier concerne l'innovation en tant que telle. Cette dernière, pour reprendre les termes de John Bigelow, est œuvre de “l'ingéniosité humaine”, et se différencie donc de la “science (...) qui a pour objet la vérité”. Découverte des lois régissant les phénomènes d'une part, et “arts utiles” d'autre part.

Cependant, lorsque l'éditorialiste du *New-York Times* titre “Est-ce le génie ou la technologie qui conduit la science?”, il sous-entend que la technologie elle-même peut-avoir une influence sur la *science*, prise dans son sens le plus général. A la technologie, il oppose alors le génie, figure de la démarche abstraite et désintéressée propre à l'idéal de la *pure science*. Il est donc nécessaire de clarifier le rapport de la technologie à la connaissance scientifique du monde.

¹AGASSI J. *Between technology and science*, Philosophy of science, Vol 47, n°1, 1980, p. 87

²WISE G. *Science and technology*, art. cité., p. 299

Nous avons vu que Bush fournit une réponse à cette interrogation. Il s'agit de son modèle de progrès technique conduit par les connaissances fondamentales, couramment nommé *modèle linéaire*. L'objectif de cette partie est de montrer comment ce modèle linéaire a été critiqué ou défendu, sur la base de questionnements cruciaux touchant au développement technologique des sociétés modernes. Nous désignerons, en un premier temps, comme *science pure* la science fondamentale au sens de Bush, et comme *science appliquée* la science appliquée au sens de Bush. Notons que dans cette section, nous prendrons comme cas typique d'une *science appliquée* ce qui est couramment désigné comme la *technologie*. En effet, l'émergence d'une abondante littérature sur ce thème a favorisé un glissement du débat ouvert par Bush vers la question des rapports entre *science* et *technologie*, cette dernière étant alors prise comme "le stock de savoir technique et d'équipement possédé par la société"¹. Cette irruption de la notion de technologie dans le débat sur les rapports entre la science pure et ses applications pratiques se trouve exprimée de manière très claire dans la manière dont sont résumées, dans un article de 1980, les théories que Bacon élabore dans *La Nouvelle Atlantide* (1622):

Nous devons nous souvenir que déjà à l'aube de la science moderne, Sir Francis Bacon suggérait que, si elle n'est basée sur aucune théorie, la technologie boîte-noire (*black-box technology*)-c'est à dire la technologie bâtie sur des théories défectives et limitées-est inférieure à une technologie bâtie sur des théories vraies, illimitées, et parfaites. La meilleure technologie, pour traduire les idées de Bacon d'une autre manière, est la technologie scientifique, c'est à dire la science appliquée elle-même²

Le débat qui s'ouvre est alors le suivant: les développements de la technologie dépendent-ils entièrement de la science pure? La science pure se développe t-elle indépendamment de la technologie? Nous verrons tout d'abord un premier registre d'arguments, en grande partie basés sur des études cas menées par des historiens ou des économistes, et visant à démontrer l'existence d'une certaine autonomie de la technologie vis-à-vis de la science fondamentale. Ces analyses cherchent à mettre en évidence, dans une perspective de stratégie économique, que le financement massif de la science fondamentale n'est pas rentable.

Nous dégagerons ensuite un deuxième registre d'argumentation, plus problématique, cherchant à montrer comment les efforts combinés de la science fondamentale et de ses applications technologiques sont nécessaires pour produire un savoir sur le monde. L'abondante littérature concernant les liens entre science et technologie nous permettront donc

¹MARX L. *Technology : The Emergence of a Hazardous Concept*, art.cité., p.561

²AGASSI J. *Between technology and science*, art. cité., p.88

d'apporter, par ce biais, des éléments intéressants au débat concernant la pertinence du modèle linéaire. Enfin, nous évoquerons les différents modèles descriptifs des interactions Industrie-État-Universités développés en alternative au modèle proposé par Bush. Dans la suite de ce travail, nous raccrocherons à la thématique de la cancérologie, et montrerons quels types d'arguments une analyse de type historique permet d'apporter.

1) La technologie est-elle entièrement dépendante de la *science pure*?

La Révolution Industrielle doit beaucoup moins au scientifique théorisant qu'au petit garçon chargé d'ouvrir et de fermer une valve d'un engin à vapeur et qui, voulant rejoindre ses amis, attache la corde qu'il était censé tirer quand le piston était en position basse, et inventa la valve automatique¹

L'idée selon laquelle la technologie doit beaucoup moins à la science pure qu'on pourrait la croire est une première ligne d'opposition à la prééminence du modèle linéaire. Dans ce cadre, les innovations caractéristiques de la Révolution Industrielle servent très souvent de support de réflexion. Certains économistes, comme Terence Kealey dans son ouvrage *The Economics laws of scientific research*² soutiennent ainsi que le progrès économique, porté par l'innovation technologique, ne doit pas grand chose à la recherche fondamentale (au sens de Bush). Les exemples qu'ils donnent tendent à prouver que le moteur de l'innovation est avant tout *l'amélioration d'une technologie déjà existante* par des artisans ingénieux. En outre, l'auteur insiste sur le fait que ces derniers n'ont pu inventer des techniques nouvelles qu'en s'affranchissant des règles édictées par la science pure. Notamment, le travail de Carnot sur la thermodynamique fut contrecarré par l'invention de la machine à vapeur de Watt, laquelle n'aurait pas dû fonctionner si l'on s'en tient aux *lois de la nature* telles qu'elles étaient décrites à l'époque. L'idée est donc la suivante: l'innovation est dynamisée si l'on ne s'en tient pas à l'état des connaissances fournies par la *science pure*. En 1986, ce modèle était décrit comme suit par George Wise dans son article de revue consacré à l'évolution des rapports entre science et technologie après 1945³:

La nouvelle technologie croît principalement à partir de l'ancienne technologie, et non pas à partir de la science

¹AGASSI J. *Between technology and science*, art. cité., p.88

²KEALEY T., *The Economic Laws of Scientific Research*, Londres, Macmillan, 1996.

³WISE G. *Science and technology*. art.cité., p.235

L'article de George Wise est intéressant en ce qu'il présente une vision complète et historicisée des arguments développés dans cette voie. Il montre notamment que l'initiative de cette ligne argumentaire revient aux historiens, qui, dès 1945, en vinrent à supposer que:

Les autorités basaient leur politique sur un modèle simple mais erroné (...). Ce modèle dépeint la science et la technologie comme une chaîne d'assemblage. Le début de la chaîne est une idée sortant de la tête d'un chercheur. Les stations suivantes, appelées recherche appliquée, invention, développement, ingénierie (...) transforment cette idée en innovation.

Ce que critique cette première génération d'opposant au modèle proposé par Bush, c'est l'idée que la science fondamentale est *seule* à même de fournir les connaissances nécessaires à l'innovation, ou, pour le dire à la manière de Bush:

L'invention de nouveaux produits (...) nécessite une croissance continue des connaissances concernant les lois de la nature. Ce savoir essentiel peut s'obtenir *uniquement* à travers la recherche fondamentale¹

La tâche qu'ils s'assignèrent n'était pas aisée. En effet, même les tenants les plus farouches du modèle linéaire concédaient sans difficulté que "la démarche empirique par essai et erreur propre à l'homme pratique avait été importante autour des années 1850²". L'enjeu du débat était de montrer que ce constat restait vrai à l'horizon des années 60, et qu'il était vrai en général. Un premier pas en ce sens fut fait en 1963 par un trio d'économistes, qui, en compilant des études de cas portant sur soixante-et-une inventions cruciales du XXème siècle, conclurent que "la théorie selon laquelle l'innovation naît directement, et uniquement, de la science pure ne fournit pas une histoire complète et véridique du processus d'invention³". Parallèlement, soucieux d'évaluer la performance de sa politique scientifique, le gouvernement américain appuya plusieurs projets visant à détailler la genèse d'innovations récentes dans le domaine de la Défense, de l'ingénierie civile et de la science des matériaux. Les conclusions tendirent clairement à

renforcer la suspicion flottant sur l'assertion selon laquelle les relations entre science et technologie pouvaient être décrites avec un modèle aussi simple que le modèle linéaire

¹BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, op.cit. p.9

²James B. Conant, *Science and Common Sense* (1951), cité par WISE G. *Science and technology*. art. cité., p.235

³John Jewkes, David Sawers, and Richard Stillerman, *The source of Invention* (1963), cité par WISE G. *Science and technology*. art. cité., p.235.

La formulation de cette conclusion appelle immédiatement à mettre sur pied un nouveau modèle expliquant, de la manière la plus générale possible, la genèse de l'innovation. Wise relève qu'une seconde phase s'ouvre alors, couvrant les années 1970-1980, durant laquelle les historiens et économistes analysent finement différents types d'innovations. L'auteur dresse une liste d'étude issues des domaines de l'automobile, de la métallurgie, de l'électrochimie, des ondes radio, des technologies hydrauliques. Les conclusions tirées de ces différents exemples se résument en quelque point. Tout d'abord, "la technologie est une forme du savoir". Plus précisément, "la technologie crée sa propre base de savoir (*knowledge base*), plutôt que d'appliquer simplement la connaissance scientifique". Cette *base de savoir* permet à la "nouvelle technologie [de] croître à partir de l'ancienne". Cette connaissance, elle revendique son *autonomie* par rapport à la connaissance scientifique:

Traiter de la science et de la technologie comme deux sphères de savoir séparées (...) semble mieux correspondre aux données historiques qu'un modèle décrivant la science comme un *savoir révélé* et la technologie comme une collection d'artefact construits autrefois par essai et erreur, mais aujourd'hui conçus grâce à la science appliquée

Pour Wise, ces nouveaux modèles, en construction, de l'innovation tendent donc à décrire la technologie "comme un corps autonome de savoir, enrichi, mais pas dirigé, par la science". Cette autonomie, elle est notamment liée au fait que "la connaissance nécessaire à une invention n'est pas forcément produite à l'avance par les scientifiques". Pis, le savoir produit par la science pure va parfois à l'encontre des prouesses de la technologie. Citons l'exemple de la machine à vapeur de Watt, allant à l'encontre des principes de la thermodynamique énoncés par Carnot¹.

Ainsi, un argument de base des détracteurs du modèle linéaire censé lier la science à la technologie est le caractère foncièrement disjoint des savoirs utilisés, et produits, dans ces deux sphères. Cependant, une fois affirmé ce postulat de relative autonomie entre ces deux domaines de connaissances, comment penser de manière plus précise les relations qu'elles entretiennent? Notamment, si la technologie développe son propre savoir sans attendre qu'il émerge des laboratoires de recherche, quel forme aura ce savoir? Est-il épistémiquement valide? Dans ce cas, peut-il nous aider à bâtir un savoir général sur le monde?

D'autres interrogations subsistent. Par exemple, les démonstrations menées dans les années 70-80 sur la base d'étude de cas démontrent l'inefficacité à *court-terme* du modèle linéaire. A

¹KEALEY T., *The Economic Laws of Scientific Research*, *op.cit.*

long terme, il semble plus problématique d'ôter tout rôle à la science pure. D'autre part, l'importance actuelle de la *haute-technologie* peut également complexifier le problème: si un moteur à explosion a pu être conçu sans se fier aux lois de la thermodynamique, la technologie de pointe est-elle aussi peu dépendante des avancées fondamentales? Les modèles présentés par Wise répondent à quelques unes de ces questions. Ces dernières sont également traitées dans des études plus récentes, qui continuent à alimenter le débat sur les relations entre science *pure* et *appliquée*. De manière générale, la réponse à ces questions nécessite de s'intéresser aux apports réciproques de la science pure et appliquée à la construction de *connaissances générales* sur le monde.

2) La construction des connaissances sur le monde est-elle seulement le fait de la *science pure*?

La question du mérite *épistémique* du modèle linéaire -c'est à dire sa capacité à fournir des connaissances fiables sur le monde- est une problématique cruciale pour toute tentative de défense ou de critique de sa pertinence. La science fondamentale au sens de Bush est-elle la seule à être épistémiquement fiable? Nous dégagerons trois niveaux de réflexion dans lesquels se sont déployées des réponses possibles à cette question au cours des dernières décennies. Une première ligne argumentaire entend démontrer la supériorité d'une science fondamentale autonome à l'aide d'idées classiques et intuitives mettant en valeur les avantages de la *liberté d'investigation*. Nous verrons que ces arguments reviennent tous à postuler l'existence d'une nécessaire pauvreté épistémique de la *science appliquée*, tant au niveau des méthodes utilisées que des voies d'investigation explorées. En réponse à cette affirmation, un deuxième niveau de réflexion s'est développé, en grande partie basé sur des études de cas. Son but est de montrer, à l'aide d'exemples judicieusement choisis, que la recherche *dite* appliquée peut avoir autant de mérite épistémique que la science *dite* fondamentale. Ces argumentaires conduisent alors souvent à redéfinir, redessiner les frontières tracées par Bush entre science fondamentale et science appliquée. Nous verrons que ces études, si elles ont le mérite de laisser à voir toute la complexité des liens unissant une recherche *a priori* conduite par la seule curiosité et une recherche conduite par des objectifs pratiques immédiats, peinent cependant à engendrer un modèle intégratif clair. Un troisième niveau de réflexion peut donc être décrit. Il regroupe différentes tentatives de formuler, par delà les frontières dressées entre science fondamentale et science appliquée, une explication générale des liens unissant la science et les lois de la nature d'une part, et la science et le monde pratique d'autre part.

a) *Plaidoyers pour une science autonome et désintéressée*

La science ne peut avancer que par étapes imprévisibles, en poursuivant ses propres problèmes, et les bénéfices pratiques de ces avancées seront indirects et donc doublement imprévisibles. Toute tentative de diriger la recherche vers des objectifs autres que les siens propres constitue une tentative de la détourner de l'entreprise d'avancement de la science. Vous pouvez tuer ou mutiler l'avancée de la science, mais vous ne pouvez pas la façonner¹

La défense ardente de la liberté d'investigation que développe Michal Polanyi dans son essai classique *The Republic of Science* s'ancre dans une certaine époque. Une époque, nous dit Torsten Wilholt, durant laquelle Polanyi

était outré par les propositions de John Desmond Bernal et de plusieurs autres sociologues anglais d'introduire des éléments forts de planification sociopolitique dans l'organisation de la recherche, de manière à en augmenter les bénéfices sociaux².

Cependant, cette farouche assertion selon laquelle les scientifiques doivent, en toute autonomie, décider eux-même des orientations de leur recherche est un classique du genre. Rappelons-nous la harangue de Condorcet à l'Assemblée Nationale en 1792, demandant, sous prétexte que “le génie veut être libre, toute servitude le flétrit”, une parfaite autonomie pour la *science pure*. Wilholt, en analysant de manière approfondie les différentes formulations de cet argument, en trouve des équivalents dans le monde allemand chez Humboldt (1810) et Gundling (1722)³. L'autonomie est alors classiquement définie comme la liberté laissée aux scientifiques de fixer eux-même leurs thèmes de recherche, ou encore de poursuivre *leurs propres problèmes*. La défense de cette autonomie de la science peut être menée sous bien des bannières. Wilholt en distingue trois. La première tend à défendre un *droit inaliénable* à la recherche libre, qui s'ancre dans la reconnaissance d'une certaine propension naturelle de l'homme à *chercher la vérité*. Sans rentrer dans le détail de cette ligne argumentaire qui sort des limites de ce travail, rappelons simplement Condorcet et l'idée d'une perfectibilité de l'homme, “source de son bonheur et de sa gloire”, et qui ne peut s'épanouir que par “la connaissance de vérités nouvelles”. La deuxième ligne de défense de l'autonomie de la science concerne la réussite de l'organisation démocratique. Puisque donner au peuple la possibilité de choisir implique un certain degré d'instruction, de connaissance, et d'esprit

¹POLANYI M. *The Republic of Science : its Political and Economical Theory*. Minerva, 1962

²WILHOLT T. *Scientific Autonomy and Planned Research: The case of Space Science*. art. cité. p.10

³WILHOLT T. *Scientific freedom: its grounds and their limitations*. art. cité.

critique, une science libre paraît alors le meilleur moyen d'assurer le succès d'une telle entreprise. Là encore, ce point ne fera pas l'objet d'une analyse plus poussée. Le troisième point nous intéresse plus directement: il s'agit de la *supériorité épistémique* de la science autonome. Pourquoi “diriger la recherche vers des objectifs autre que les siens propres constitue une tentative de la détourner de l’entreprise d’avancement de la science”? Dans son article de 2010 (*Scientific freedom: its grounds and their limitations*)¹ Wilholt décortique les bases philosophiques de cet argument. Il remarque en premier lieu que:

Les sciences peuvent être vues comme une entreprise institutionnelle pour produire, par le biais d'un effort coopératif, ce savoir qui serait inaccessible aux recherches individuelles

Si, au niveau individuel, la faillibilité est manifeste, on peut espérer organiser les communautés scientifiques de manière à la minimiser. Le problème est donc ramener dans le giron de l'*épistémologie sociale*: comment structurer l'*effort coopératif* pour maximiser son efficacité épistémique? C'est dans la réponse à cette question que l'argument de la liberté d'investigation prend sa source. Pour Wilholt, le travail de John Stuart Mill, et plus précisément son traité *On Liberty* (1859), est, à ce titre, fondateur:

L'inférence depuis le constat de faillibilité vers le désirabilité d'une recherche libre a gagné de la puissance et de la popularité grâce au traité de Mill, *On Liberty*. Aucune personne, aucune nation, ne peut se targuer d'être infaillible, nous dit Mill. Donc, une opinion peut-être vraie alors que tous ses contemporains la tiennent pour fausse. En conséquence, aucune opinion ne doit être supprimée, puisque cette suppression pourrait priver l'esprit humain de l'opportunité d'échanger une erreur pour une vérité

Si individuellement, chaque homme est faillible, on peut espérer que dans la collectivité prise dans son ensemble, des jugements vrais soient émis. Si ces derniers ne sont pas éliminés *a priori*, on peut espérer qu'ils finissent par s'imposer. Afin d'appliquer cette idée à l'organisation de la science, Wilholt achève le raisonnement de Mill de cette manière:

Une version contemporaine de l'argument de la faillibilité (...) peut se concevoir ainsi. Tous les jugements *a priori* qui émettent une opinion sur la fécondité des projets de recherche peuvent se tromper. Il ne peut pas être exclu que certains projets qui sont jugés comme peu recommandables s'avéreront fructueux. Donc, les scientifiques devront choisir leur projet librement, *de telles manières qu'une grande diversité d'approches soient poursuivies*

¹WILHOLT T. *Scientific freedom: its grounds and their limitations*, art. cité. p.175

Deux postulats de base sur l'activité scientifique forment la clé de voûte de cet argument. Le premier suppose l'existence d'une objectivité scientifique qui est seule juge de la vérité ou de la fausseté d'un énoncé. En effet, l'argument de Mill suppose qu'on ait les moyens de trancher entre une opinion *vraie* et une opinion *fausse*. La communauté scientifique -qui d'autre?-aurait alors comme rôle de tester la véracité de tous les énoncés produits, dont aucun, on le rappelle, ne doit être éliminé *a priori*. Cet *a priori* étant alors séparé de l'*a posteriori* par la démarche scientifique. De cette manière, comme le rappelle Kitcher¹, Mill peut défendre une liberté absolue d'enquête, en supposant que la vérité est le bien suprême et que la science est la mieux placée pour la dénicher. Nous aborderons ce point juste après avoir énoncé la deuxième clé de voûte du raisonnement permettant, au nom de Mill, de défendre la libre enquête. Si, comme le suppose raisonnablement Mill, on a plus de chance de trouver la vérité parmi un grand nombre d'opinions que parmi un nombre limité, ou, pour le dire comme Wilholt "si l'on suppose qu'il y a un avantage épistémique de la diversité sur l'uniformité", alors défendre la libre enquête revient à postuler que *des scientifiques laissés libres de choisir leurs thèmes de recherche sont plus enclins à la diversité que des scientifiques obéissant à une contrainte externe*. Cette supposition, pourtant indispensable à une bonne tenue de l'argument, est rarement justifiée par les tenants d'une liberté absolue de recherche, à la Polanyi. Cette hypothèse, implicitement utilisée comme un postulat, est appelée par Stéphanie Ruphy argument de *l'appauvrissement épistémique*². En quoi une science autonome est-elle particulièrement apte à juger de la véracité d'un énoncé sur le monde? Sans rentrer sans le détail du débat sur l'objectivité scientifique, citons quelques arguments classiques visant à opposer, sur ce point, science fondamentale et science appliquée. Ces arguments sont présentés dans deux articles récents de J.Ziman, *The continuing need for disinterested research*³ et *Non-Instrumental rôles of Science* (2003)⁴. Torsten Wihlot prend les travaux de Ziman comme le cas type de cette

plainte commune contre la privatisation croissante de la recherche, basée sur l'idée que cette recherche menée avec l'objectif immédiat de produire un savoir applicable ne mène pas à un savoir ayant autant de *valeur* que celui généré par une recherche académique, conduite par la seule curiosité⁵.

Pour Ziman, cette recherche appliquée (au sens de Bush, c'est à dire conduite en suivant des objectifs immédiats) aurait trois caractéristiques épistémiques majeures la différenciant drastiquement de la science académique: son manque d'*objectivité*, son *pragmatisme* méthodologique, et la genèse d'un savoir exclusivement *local*.

¹KITCHER P. *Science, Vérité et Démocratie*, op.cit.

²RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal, 2012

³ZIMAN J. *The continuing need for disinterested research*. Science and engineering ethics, 8 (3), 2002

⁴ZIMAN J. *Non-instrumental roles of science*. Science and engineering ethics, 9 (1), 2003

⁵WILHOLT T. *Design Rules: Industrial Research and Epistemic Merit*. Philosophy of science, 73(1), 2006, p.66

Les normes et pratiques de la recherche instrumentale sont presque les exacts opposés de ceux de la science académique. Étant fondée sur des contrats, la science instrumentale est tellement captive des intérêts matériels et des agendas commerciaux qu'elle est partisane au lieu d'être objective dans ses jugements. (...) Puisqu'elle sert des groupes de pouvoir spécifiques et les élites techniques, elle tend à produire du savoir "local" plutôt qu'un savoir universel. Étant chargée de prévoir des problèmes et des besoins (...) elle est testée pragmatiquement plutôt que d'être soumise au scepticisme critique général¹.

Cela conduit Ziman à conclure que "pour être fiable (*trustworthy*), le savoir scientifique doit être dissocié des intérêts matériels", excluant de fait la recherche instrumentale, vue comme "la production de connaissance avec une claire prévision de ses usages potentiels", de la constitution d'un savoir scientifique. Qu'impliquent les accusations proférées par Ziman à l'encontre de la *science instrumentale*? Ces critiques peuvent se ranger en deux grandes catégories. La première concerne l'intérêt des connaissances produites, c'est à dire leur insertion dans un savoir global sur le monde. Pour Ziman, la situation est claire: la recherche instrumentale ne fournit qu'un savoir *local* sur le monde. Wilholt résume ce point de cette manière:

Si "local" signifie insulaire, c'est à dire si les modèles tendent à être isolés, sans intégration dans un cadre théorique englobant, alors la recherche instrumentale échoue à produire un type de connaissance attendu dans la démarche scientifique².

Une recherche tournée vers des objectifs immédiats serait donc dans l'impossibilité de construire un savoir véritablement *utile*, c'est à dire s'insérant dans un cadre théorique explicatif global. Le deuxième point concerne le manque de rigueur méthodologique de la science instrumentale. Ziman en appelle tout d'abord à un manque général d'*objectivité* dans le jugement, lié à la dépendance à des intérêts commerciaux étrangers aux critères classiques devant guider le jugement scientifique. Wilholt relie cette idée au thème classique des *biais* dans l'évaluation des risques, qui apparaissent "quand les chercheurs ne sont pas impartiaux entre le producteur et les risques pour le consommateur". Enfin, le *pragmatisme* supposé de la recherche instrumentale serait un obstacle important à l'utilisation de méthodologies de validation conformes aux canons de la démarche scientifique. Notamment, Ziman incrimine le manque de diversité des tests (qui seraient tous tournés vers des aspects pratiques), et le

¹WILHOLT T. *Design Rules: Industrial Research and Epistemic Merit*, art. cité., p.67

²*Idem*

manque d'efforts faits pour insérer le résultat des recherches instrumentales dans un cadre théorique global:

Si les tests empiriques sont restreints à ce contexte étroit, alors le pragmatisme va jusqu'à transgresser les méthodologies standards de la démarche scientifique rigoureuse, comme la diversité et la variété des preuves. Cela peut aussi mener à des limitations épistémiques si la focalisation de l'intérêt des chercheurs sur un contexte d'application spécifique devait les conduire à mépriser le fait de savoir si leurs assertions s'accordent bien avec les autres savoirs scientifiques établis¹

Plusieurs lignes argumentaires peuvent être adoptées pour répondre à cette série de remarques. Un des niveaux les plus délicats du débat s'attaque au mythe de l'objectivité scientifique. Peut-on réellement affirmer qu'une communauté scientifique laissée libre de s'auto-organiser, et conduite par sa seule curiosité, est à même de produire des résultats neutres? De nombreux types d'études, souvent basées sur des exemples historiques, ont mis en évidence les mécanismes sous-tendant la production de résultats biaisés par le contexte social et idéologique d'une époque donnée. On pourra se référer, pour comprendre ce point, à la notion d'hypothèses d'arrière-plan (*background assumptions*) développée par Helen Longino². L'existence de ces biais, aujourd'hui bien acceptés, suppose de penser l'organisation des communautés scientifiques de manière à ce qu'elle maximise la diversité des points de vue, cette diversité étant supposé réduire mécaniquement l'importance de ces hypothèses d'arrière-plan dans la construction des démarches de recherche³. L'épistémologie sociale s'est fixée une telle tâche, sur laquelle on ne s'attardera pas. Un autre niveau de débat, que l'on va s'attacher à détailler puisqu'elle correspond à la démarche adoptée dans ce mémoire, aborde le problème sous un angle différent. Il s'agit alors d'étudier, en s'appuyant sur des études de cas, les liens établis entre les recherches fondamentales et appliquées dans la construction d'un savoir général sur le monde. Le caractère *prosaïque et immédiats* des objectifs et le *pragmatisme* supposé des méthodes de validation sont-ils réellement des freins à l'établissement de connaissances valables sur le plan épistémique?

¹WILHOLT T. *Design Rules: Industrial Research and Epistemic Merit*, art. cité., p.67

²LONGINO H. 1990. *Science as Social Knowledge*. Princeton University Press. 1990

³RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal , 2012

b) Valeur épistémique de la science appliquée

En réponse aux critiques de Ziman, Torsten Wilholt choisit d'analyser finement un exemple de recherche fondamentale ayant donné lieu à de nombreuses applications industrielles: l'effet de Magnétorésistance Géante (GMR).

Cet effet a été découvert en 1988, de manière simultanée et indépendante par deux institutions typiques de la recherche académique (Albert Fert à l'Université Paris-Sud et Peter Grünberg au Centre de Recherche Jülich en Allemagne). Il peut être observé avec certains systèmes formés de couches successives de films ferromagnétiques séparés par des conducteurs non-ferromagnétiques. Basiquement, l'effet produit est que la résistance électrique de tels systèmes est sujette à de grandes variations, dépendant de l'orientation relative des directions magnétiques dans les différentes couches¹.

Immédiatement après cette découverte, nous dit Wilholt, de grands groupes industriels ont développé un immense effort de recherche pour étudier l'effet GMR, motivés par son potentiel technologique. Le défi était alors de créer des assemblages de matériaux ferromagnétiques, dont la résistance électrique serait un capteur du champ magnétique externe. Ces recherches ont débuté alors même que "la physique de l'effet était loin d'être établie". L'objectif assigné aux départements de Recherche et Développement d'IBM et de Philips était alors très clair. Il fallait être capable de trouver les matériaux et les agencements capables de produire un tel capteur du champ magnétique. Deux options de recherche étaient alors possibles. Une première démarche aurait cherché à créer de tels objets de manière purement empirique, par essai/erreur. Dans ce cas, les connaissances *globales* sur la physique de l'effet GMR n'aurait pas été acquises, et les résultats auraient été *pragmatiquement* testés. Ce cas correspond à ce que Ziman décrit comme étant l'archétype d'une recherche instrumentale. Le travail de Torsten Wilholt s'applique à montrer que les choses se sont déroulées de manière inverse:

Dans ces conditions, il est économiquement plus intéressant de commencer à chercher des modèles généraux utiles plutôt que de s'embarquer dans une exploration purement expérimentale du vaste champ des possibilités. La stratégie la plus prometteuse est d'être guidée par des modèles. Ces modèles ne peuvent alors être utiles que s'ils intègrent des idées théoriques à propos des phénomènes qui sous-tendent l'effet

La réalisation des objectifs clairs de la recherche instrumentale a dû passer par un retour à la compréhension physique de l'effet, et donc à son intégration dans le champ d'une science

¹WILHOLT T. *Design Rules: Industrial Research and Epistemic Merit*, art.cité., p.72

fondamentale. Construire des modèles d'effets GMR qui soient utiles a, en effet, nécessité une explication utilisant les théories physiques existantes:

C'est précisément la complexité du système appliqué que l'on désirait qui a rendu cruciale l'intégration théorique

Les obstacles rencontrés par les chercheurs lors de la mise au point, très pratique, de leur senseur de champ, ont finalement stimulé la recherche dite fondamentale concernant l'effet GMR, soulevant ainsi des questions inattendus ayant menées à des connaissances nouvelles sur le monde:

L'exemple de ces expériences montre que les chercheurs ont initié une nouvelles voie de recherche (complète, comprenant de nouveaux problèmes expérimentaux et théoriques), en partie pour améliorer la compréhension général de l'effet. En conséquence, les chercheurs ont mis en place de nouvelles techniques expérimentales qui ont automatiquement généré de nouvelles questions ("Pourquoi la différence de résistivité entre les courants de spins est-elle moins importante qu'attendue?"). L'effort mis en place pour répondre à ces questions, qui a été fourni aussi bien par des chercheurs académiques que par des chercheurs industriels, a mené à de nouvelles connaissances, inattendues. Pour faire court, la recherche industrielle des années 1990 sur la GMR n'était ni prosaïque ni stérile; elle a délibérément dirigé de nouveaux problèmes et fait naître de nouvelles questions, incitant à plus de recherche.

Ainsi, les deux types de recherche -désintéressée et instrumentale-, que la tradition dont Ziman se fait le porte-voix cherche à séparer sur le plan du mérite épistémique, ont marché main dans la main, partageant les mêmes canons méthodologiques et les mêmes thématiques d'investigation. Les efforts développés en vue d'une application directe ont conduit à dynamiser la recherche fondamentale (au sens de Bush), qui est devenu à la fois nécessaire aux applications pratiques et tributaire de cette volonté de les mettre en œuvre. Il y aurait donc possibilité d'attribuer un véritable *mérite épistémique* à une recherche menée avec des objectifs clairs. Cette idée, développée par Wilholt dans cet article récent, se trouve en fait formulée en d'autres termes dès les années 1980. L'article de George Wise, *Science and Technology*, datant de 1986, en fournit une analyse intéressante¹. En cherchant à décrire les mécanismes présidant au phénomène d'innovation technologique, il introduit la notion intéressante d'"anomalies possibles" (*presumptive anomaly*). Pour Wise, les *inventeurs* se

¹WISE G. *Science and technology*, art. cité.

distinguent par la capacité à prévoir les problèmes que poseront, dans le futur, une technologie particulière, et de chercher les moyens de les résoudre:

Ces anomalies ne bloquent pas le développement en cours. Elles sont, en fait, des anomalies probables (*presumptive anomalies*): elles représentent des problèmes qui émergeront si la manière courante de faire est étendue dans le futur.

Un exemple possible est celui des avions à hélices:

Là, l'anomalie supposée est la vitesse des avions. Un inventeur créatif capable de regarder au-delà des succès actuels et de regarder en face l'anomalie à venir fera preuve de la pénétration nécessaire pour passer des avions à hélices aux avions à réaction.

Cette notion de *presumptive anomaly* devient particulièrement féconde lorsque Wise en fait un pont entre la technologie et la science fondamentale. Les idées nouvelles issues de la perception d'une anomalie donnent des directions de recherche à une science pure souvent en retard par rapport aux besoins des inventeurs:

L'aérodynamique utilisée pour inventer de meilleurs avions et l'électronique utilisée par les inventeurs du tube à vide n'étaient pas nécessairement l'aérodynamique ou l'électronique déjà disponibles dans les laboratoires de physique.

La perception d'une *presumptive anomaly* est en fait le mode d'expression d'une forme de *créativité* et de l'*inventivité*. Elle peut être vue comme cette part d'*imagination* dont Ziman déplore l'absence dans la science instrumentale. Comme elle a lieu *avant* un quelconque besoin, elle se situe au-delà des solutions technologiques existantes, et, surtout, au-delà des propositions que la science fondamentale peut fournir. Ainsi, elle oriente nécessairement les travaux de recherche à venir. Un des exemples que donne Wise est celui du développement de la radio:

La radio est plus qu'une invention issue d'un modèle linéaire classique (...). Il y eut d'importants *feedbacks* entre les communautés. La science, sous la forme de la théorie électromagnétique de Maxwell, ne fut pas le début d'un processus mais une ressource à *modeler* (*to be drawn on*) par des gens qui percevaient les limitations ultimes de la télégraphie classique. Longtemps avant une quelconque crise dans la communication, ils avaient créé la télégraphie. Et longtemps avant que son potentiel soit épuisé, d'autres visionnaires ont perçu le besoin d'une nouvelle technologie basée sur des ondes continues. Ce changement modèlera alors la science, sous la forme de la physique sous-tendant le plus performant générateur d'ondes continues-le tube à vide.

La technologie *modèle* la science. Les besoins précis exprimés par la science appliquée orientent les thèmes de recherche, par un mécanisme de *feedbacks*. Ce mot est certes peu précis. Cependant, il a le mérite de formuler cette intuition que l'existence de besoins clairement définis donne sa forme à un grand nombre de projets de recherches *fondamentaux*. Construire une technologie de communication basée sur les ondes continues, concevoir un objet ferromagnétique pouvant servir de senseur de champ magnétique: il semblerait, ainsi, que tous ces projets partagent la caractéristique d'avoir orienté, modelé, la *science*, qui leur a fourni, en retour, les outils théoriques nécessaires à leur mise en œuvre.

Ces études de cas fournissent donc des éléments tendant à justifier l'existence d'un mérite épistémique de la science appliquée. Cependant, ils restent des exemples ponctuels, n'offrant pas un modèle général, intellectuellement satisfaisant, de la manière dont s'unissent science et technologie pour bâtir un savoir sur le monde, et des applications utiles. Comment faire la balance entre les apports propres de la science fondamentale, conduite par la seule curiosité, et du modelage exercé par la science instrumentale? Y a-t-il des domaines échappant à cette dynamique, bien la distinction fondamentale/appliquée est-elle finalement superflue? Un autre problème important qui se pose est celui du *long terme*. Un argument classiquement utilisé pour défendre la primauté de la science fondamentale se base sur l'idée que les inventions les plus importantes plongent leur racine dans un travail désintéressé conduit longtemps auparavant. Comme l'affirme un article de 2013 (*Defending basic research*):

Les découvertes fondamentales en physique et dans les autres disciplines sont incorporées dans beaucoup de technologies que nous utilisons aujourd'hui (...). Cependant, le bénéfice commercial de ces découvertes apparaît souvent plusieurs décennies après la recherche initiale¹

Autrement dit, si à court terme, la technologie peut s'emparer de découvertes, et entamer un processus d'enrichissement réciproque entre la science fondamentale et appliquée, il faudrait reconnaître une forme de supériorité à la science *pure* en ce qu'elle construit en permanence un trésor d'objets, de lois, de règles, *a priori* inutilisables, mais dans lequel un chercheur *inventif* pourra un jour venir puiser. Comment penser cette particularité apparemment inhérente à la science fondamentale? Pour répondre à ces questions, des modèles tentant une approche globalisante du problème ont été proposés. Ils constituent le troisième niveau argumentatif s'attaquant au modèle linéaire.

¹DUDLEY J. *Defending basic research*. Nature photonics 7, 2013, p.338

c)Vers des modèles intégratifs brouillant les frontières

Le modèle de Stokes: racines, formulation, limites

C'est seulement en 1997 qu'une claire alternative (au modèle linéaire) a été présentée. Donald Stokes, conseiller à la US National Science Foundation, réalisa que carter les objectifs respectifs de la recherche fondamentale et appliquée dans un espace bi-dimensionnel offrait un modèle beaucoup plus utile de la manière dont la recherche est menée en pratique¹.

La parution, en 1997, de *Pasteur's Quadrant* par Donald Stokes a relancé les débats sur les relations entre la *curiosité pure* et les *objectifs pratiques* comme moteurs de la science. Afin de compléter le modèle linéaire, Stokes propose une organisation bi-dimensionnelle de l'investigation, "dont la dimension verticale représente le degrés avec lequel un champ de recherche est motivé par la quête d'une compréhension fondamentale, et la dimension horizontale, l'importance des considérations utilitaires²". Dans cet espace, l'auteur situe trois quadrants:

Le quadrant en haut à gauche est dédié aux purs voyages de découverte, le voyage de Newton par exemple. Appelons le Quadrant de Bohr, puisqu'il n'y a aucune considération utilitaire immédiate dans l'esprit de Niels Bohr cherchant un modèle adéquate de la structure de l'atome.

Stokes définit un espace maximisant la quête d'une *compréhension fondamentale* et minimisant l'intérêt pour des considérations pratiques immédiates. Il s'agit donc de la *science fondamentale* au sens de Bush. Dans l'angle opposé de son diagramme, il situe un espace de recherche visant exclusivement à réaliser des objectifs pratiques. Il s'agit de la *science appliquée* au sens de Bush. Stokes nomme cette zone le quadrant d'Edison, "puisque' Edison ne s'est jamais autorisé cinq minutes pour considérer d'autres significations à ses découvertes que leur importance commerciale". Si l'on s'en tient là du raisonnement, on retrouve donc, exemplifiée, la dichotomie fondamentale théorisée par Bush. Afin de rendre compte de l'importance manifeste des intérêts pratiques dans certains types de recherche fondamentale, Stokes introduit un troisième quadrant, en haut à droite, qu'il nomme *quadrant de Pasteur*, "désignant un travail influencé directement par la quête d'un *savoir fondamental* et la quête d'une *application utile*". Il s'agit là de recherches ayant une motivation pratique précise (créer

¹DUDLEY J. *Defending basic research*, art. cité., p.339

²STOKES D. *Completing the Bush Model: Pasteur's Quadrant*, art. cité., p.7

des vaccins contre les maladies infectieuses), dont l'accomplissement nécessite de poser et de résoudre des questions de recherche fondamentale. Le cas de la GMR détaillé par Wilhot est donc exactement situé dans ce quadrant. Stokes introduit donc un formalisme assurant la coexistence d'une recherche fondamentale motivée par la seule curiosité, et d'une recherche "inspirée par l'utilité" (*use-inspired*) permettant de rendre compte de tous les exemples de *modelage* de la science par la technologie. Il est intéressant de constater, là encore, que cette intuition n'est pas neuve. On la trouve, formulée de manière très similaire, dans un article de 1980 par Joseph Agassi (*Between Science and Technology*¹). L'auteur critique la dichotomie classique entre science fondamentale et appliquée, qu'il formule en ces termes:

Souvent les scientifiques sont fiers d'eux-mêmes pour avoir des objectifs plus élevés que ceux de la technologie, et ils tendent même (de manière erronée, sans doute) à déprécier les objectifs de la technologie

Pour lui, cette distinction sur la base des *objectifs* n'est pas satisfaisante puisque "la science et la technologie peuvent prendre en charge les objectifs de l'autre pour un moment, et la chose intéressante est de caractériser l'impact de cette mixité dans les objectifs". Autrement dit, la technologie ne peut être considérée comme intéressée simplement par la réalisation d'objectifs pratiques, et la science fondamentale par la découverte des lois de la nature. En conséquence, la séparation entre ces deux sphères de connaissance sur la base de l'*utilité* ou de l'*inutilité* est fallacieuse:

Il semble assez insatisfaisant de démarquer la science et la technologie sur la base de la distinction entre intérêt et utilité, puisqu'à côté de son utilité, la technologie est elle-même hautement *intéressante* et souvent *fascinante*

Au-delà de son utilité pratique, la technologie est *fascinante* et *intéressante* -qualités traditionnellement associées à la science fondamentale. Elle est en effet capable de satisfaire la *curiosité pure*, et donc d'être elle-même l'objet d'investigations détachées de toute contingence commerciales. Elle peut donc naturellement être la source de découvertes fondamentales. Afin de rendre compte de ces observations, l'auteur propose une division de l'activité scientifique en trois *quadrants*, pour reprendre la terminologie de Stokes: une science pure, animée de la seule volonté de chercher la vérité, une science *appliquée* (la technologie), dont le seul but est la réalisation d'objectifs pratique, et une science

¹AGASSI J. *Between technology and science*, Philosophy of science, art.cité, p.82

fondamentale, qu'il redéfinit comme étant le carrefour entre la curiosité et les objectifs pratiques:

Se charger des objectifs de la *science [pure]* -la recherche de la vérité-, implique de chercher des hypothèses explicatives satisfaisantes et de tenter de les réfuter dans l'espoir de découvrir leurs effets (...). Se charger des objectifs de la *technologie* implique de chercher des hypothèses applicables et de tenter de les réfuter en espérant échouer, c'est à dire en espérant que la réfutation soit ratée. Se charger des buts de la science *fondamentale* revient à faire les deux à la fois: chercher une hypothèse explicative satisfaisante et la tester, et peut-être la réfuter-mais aussi trouver des conclusions utiles et les corroborer

On trouve donc, aux deux extrémités, les définitions classiques de la science pure et appliquée, dont l'opposition se loge dans les objectifs (l'intérêt pour la vérité), et la méthodologie. La technologie (prise comme exemple de science appliquée) ne répond en effet pas aux canons de la méthodologie scientifique, pensée dans son exigence de *réfutabilité*, mais teste *pragmatiquement* les énoncés. L'important n'est pas de construire des théories de haut potentiel explicatif, et de haut degré de validation, mais d'avoir à disposition des hypothèses qui fonctionnent dans un cadre utilitaire donné. Étant donné que ce modèle n'est pas satisfaisant en l'état, l'auteur aménage un espace intermédiaire, celui de la recherche fondamentale. Dans cet espace, les objectifs sont mêlés, nous dit l'auteur. On cherche à la fois des hypothèses explicatives épistémiquement satisfaisante, et l'utilisation qu'on peut en faire. Ce quadrant correspond, au premier ordre, au modèle développé par Stokes: entre la recherche pure, seulement préoccupée de la *vérité*, et la science appliquée, uniquement intéressée par la dynamique d'*inventions*, existe un espace partageant ces deux vertus. Ces modèles sont donc des tentatives de rendre un peu de la complexité des liens unissant la curiosité pour la structure du monde et l'utilité, tout en gardant l'intuition selon laquelle il existe quand même une science pure, où siègent les *génies* de la science (Bohr et Newton), et une science appliquée, où s'expriment les *inventeurs* (Edison).

Avant de souligner les insuffisances de cette approche, notons qu'elle a le mérite d'exprimer l'intuition relativement répandue selon laquelle la science ne se fait pas uniquement dans des laboratoires coupés des intérêts pratiques. De ce fait, la perspective nouvelle offerte par Stokes a fait des émules. Plusieurs domaines d'études, parfois éloignés des sciences naturelles, se sont en effet attachées à montrer que le haut pouvoir descriptif et les vertus normatives du

quadrant de Pasteur. Citons par exemple Price (2003), appliquant le travail de Stokes à la psychologie:

La psychologie des communautés en général, et le champ de la prévention en particulier a accepté sans question l'hypothèse selon laquelle la recherche devait procéder linéairement, depuis la recherche d'une connaissance fondamentale, jusqu'à l'application dans le contexte des communautés. Cette idée ignore le travail réalisé par Stokes, montrant que la recherche d'un savoir nouveau et son application pouvaient être combiné dans un unique effort (...). Les opportunités abondent en psychologie des communautés pour une poursuite simultanée d'un savoir nouveau et d'une pratique plus efficace¹

Le fait de combiner recherche fondamentale et pratique de terrain est ici vu comme une opportunité d'enrichir l'un et l'autre. On trouve la même idée dans le travail d'historien réalisé par Levin (2011) autour du traitement des maladies cardiovasculaires au début du siècle². L'auteur relie les progrès réalisés simultanément dans la compréhension fondamentale des *mécanismes* présidant à l'apparition de ces pathologies, et dans les traitements associés. Il identifie plusieurs mouvements ayant lieu au sein du *quadrant de Pasteur*. Dans certains cas, une recherche des causes de la pathologie, mobilisant des résultats issus de la *science pure*, permet de mettre au point des traitements:

La compréhension fondamentale et la définition des facteurs de risque de l'athérosclérose a fortement progressé durant les dernière décennies du XXème siècle. De nombreuses découvertes, et leurs applications thérapeutiques et diagnostiques ont permis le développement de stratégies de prévention de l'athérosclérose (...). L'utilisation basée sur des preuves (*evidence-based use*) de l'aspirine et des β -bloquants ont montré de nombreux effets bénéfiques.

Dans cette démarche, une question précise est posée: quelles sont les causes et les facteurs de risque de l'athérosclérose? Les chercheurs utilisent alors les outils de la *science pure* -une démarche visant à établir des modèles généraux de fonctionnement de l'organisme - pour y répondre. Ils transfèrent ensuite les connaissances acquises à la *science appliquée*, de manière à concevoir des traitements basés sur une meilleure connaissance des lois de la nature. L'important, qui fait l'originalité du *quadrant de Pasteur* dans lequel cette recherche est menée, c'est que ces connaissances son acquises en suivant un objectif précis (soigner ou

¹PRICE R. *Working Pasteur's Quadrant: Harnessing Science and Action for Community Change*. American Journal of community psychology 31 (3-4), 2003, p.219

²LEVIN R. *The power of Pasteur's quadrant: cardiovascular disease at the turn of the century*, The FASEB Journal 25(6), 2011, p.1788

prévenir l'athérosclérose). Dans d'autres cas, il semble que le chemin inverse ait été emprunté:

Les thérapies ayant révolutionné le traitement des arrêts cardiaques, et peuvent *donc* être placées dans le quadrant de Pasteur on été initiés en 1975, avec l'introduction de bloquant des récepteurs β -adrenergique. Les chercheurs ont alors reconnu que l'utilisation de tels agents dans les cardiomyopathies paraissait *paradoxale*

Dans ce cas, la découverte empirique d'un traitement pousse les chercheurs à questionner son effet observé, et enrichit par ce biais la connaissance fondamentale du phénomène. Il est intéressant de constater que ce simple raisonnement n'est pas mené dans l'article lui-même. La seule observation de l'utilité d'une recherche semble suffire à l'auteur pour la situer dans le *quadrant de Pasteur*. Ce dernier se retrouve donc n'être ni plus ni moins qu'un espace d'*inventions* (ici, de traitements), entretenant certains liens, non explicités, avec la nécessité de *comprendre*. Tout se passe comme si le fait d'en appeler au quadrant de Pasteur dédouanait l'auteur d'analyser précisément les mouvements depuis la connaissance fondamentale, proche de celle construite par la science pure, et ses applications thérapeutiques. Ce défaut, courant dans l'utilisation des concepts introduits par Stokes, met en lumière une de leur faiblesse. S'ils complètent bien le modèle linéaire en mettant l'accent sur l'existence d'une zone de *mélange*, ils n'en changent pas radicalement l'esprit. Les liens unissant science pure et appliquée ne s'en trouvent finalement pas mieux explicités, et les questions qui avaient émergé après l'analyse rapide des cas historiques remettant en cause le travail de Bush restent en grande partie sans réponses. Le problème est seulement déplacé: il ne se situe plus en science fondamentale et appliquée, mais au sein même du *quadrant de Pasteur*.

Un des problèmes cruciaux non-résolus est celui du *moteur* de la recherche. Une première explication possible nous dira que des besoins technologiques précis conduisent à la formulation d'un questionnement fondamental à résoudre. C'est, en substance, l'argument de Wise, et celui de Stokes. La science se trouve donc souvent modelée par les problèmes pratiques -*via* l'identification de *presumptive anomalies*, par exemple. On peut également imaginer que la fascination pour des *inventions* réalisées empiriquement ne conduisent à approfondir leur fonctionnement par le biais de la science fondamentale -c'est ce que sous-entend Joseph Agassi, et qui est également présent dans plusieurs exemples donnés par Wise. Les exemples donnés par Wilholt, notamment la GMR, montrent l'existence d'une autre dynamique: une découverte, menée dans un cadre académique sort du giron de la science *pure*

avant même son étude théorique, et se trouve intégrée à un mouvement d'investigation mêlant recherche industrielle et recherche académique.

Un autre problème concerne la nature de cette *science pure*, matérialisée par le quadrant de Bohr. Cette zone existe-elle vraiment? Autrement dit, existe-il un espace de recherche motivé uniquement par la curiosité? La question est délicate, surtout si l'on considère la nécessité, aujourd'hui, de justifier l'intérêt social d'une recherche pour espérer obtenir des fonds¹. Cette situation est exacerbée aux États-Unis, où

un projet scientifique dont la mise en œuvre nécessite un financement public n'a aucune chance d'aboutir s'il n'a pas une dimension innovatrice et s'il n'établit pas une collaboration avec les entreprises privées².

Même si l'on peut supposer qu'il existe des domaines de la science ou le caractère fondamental est clairement assumé comme tel (pensons à la physique la plus théorique investigant la nature de la matière), il semble clair que la zone de la science pure est dans doute plus étroite qu'on ne le pense *a priori*. Nous n'entrerons pas dans le détail de cette observation; on pourra se référer à la littérature concernant l'émergence d'un "Mode 2" de l'investigation scientifique, précédemment évoqué³. Dans tous les cas, supposer l'existence d'une science pure comme source d'innovations à long-terme ne résout pas les problèmes posés par la dichotomie science pure/science appliquée. Un exemple très simple peut-être donné en considérant la manière dont sont traités les exemples historiques où se mêlent découverte scientifique et innovation technologique. Le cas des technologies de la communication est typique. Pour Wise, elles constituent l'exemple par excellence des effets complexes de *feedbacks* entre les communautés de *fondamentalistes* et d'*inventeurs*. A l'inverse, pour Dudley (2013),

La communication (...) est un exemple évident de révolutions technologiques dont les origines sont liées à des études conduites par la seule curiosité, bien loin de leurs éventuelles applications⁴.

Les exemples historiques peuvent, bien souvent, servir l'un ou l'autre des camps. Un ardent défenseur du modèle linéaire trouvera dans les développements de la communication les effets

¹RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal (2012)

²DJEBALI T. *Recherche et développement dans les universités américaines: quel rôle pour les pouvoirs publics?* art.cité., p.51.

³GIBBONS M. *The new production of knowledge: The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies*, op.cit.

⁴DUDLEY J. *Defending basic research*. art.cité, p.339

des travaux de Faraday et Maxwell; un de ses détracteurs mettra l'accent sur l'orientation et la dynamisation de la recherche par les objectifs pratiques. L'intrication complexe entre les intérêts pratiques et la curiosité pure dans la conduite d'un projet de recherche rendent l'utilisation d'exemples historiques ambivalent et ambigu. Dans ce cadre, montrer l'existence d'un espace où se mêlent les objectifs ne dit rien de cette complexité de leurs interactions - preuve en est le type d'arguments avancés par Dudley pour montrer l'insuffisance du modèle de Stokes. L'auteur craint en effet que l'accent mis sur le *quadrant de Pasteur*

minimise l'interface entre la recherche fondamentale et le développement industriel, donnant l'impression trompeuse que c'est la recherche menée dans le quadrant de Pasteur qui a le plus grand impact sur l'industrie¹.

Les termes du débat restent donc globalement inchangés depuis le rapport de Bush. La première question qui se pose est celle de la prédominance à *long-terme* de la science pure comme moteur principal de l'innovation technologique. L'unification des lois de la physique aura t'-elle un jour des implications dans le développement de nouveaux médicaments contre le cancer? Surtout, les résultats les plus efficaces viendront-ils nécessairement de cette voie là? Clairement, ce genre de question n'admet pas de réponse empirique. Un argumentaire solide nécessiterait d'avoir à disposition la double résolution d'un problème, par deux méthodes différentes, l'une portée par une science pure forte et autonome, et l'autre dominée par le souci exclusif de l'innovation technologique. Bien entendu, ce genre de cas d'études n'est pas disponible. Nous choisissons donc d'écarter cette question de notre analyse descriptive, en la considérant comme non pertinente car insoluble par cette voie.

En revanche, le travail de Stokes et de ses prédécesseurs montrent comment des exemples historiques peuvent être utilisés pour décrire toute la complexité des dynamiques à l'œuvre entre science pure et technologie. Ainsi, pour reprendre le formalisme de Stokes, il est toujours possible de décrire les interactions, dans une période de temps fixé, entre la recherche *inspirée par l'usage* et la science *pure* -entre le quadrant de Pasteur et celui de Bohr. Cette analyse permettra de répondre à la deuxième grande question posée par le modèle de Stokes: quelle(s) dynamique(s) animent le quadrant de Pasteur? La construction d'un modèle permettant d'explicitier ces dynamiques dans un domaine donné est une problématique qui, elle, est pleine de sens. Autrement dit, si la question de la nécessaire prédominance à long-terme de la science pure est sans doute insoluble telle qu'elle, cette analyse peut être faite à

¹DUDLEY J. *Defending basic research*, art.cité., p.338

une échelle de temps réduite, délimitée *a priori*. Certains auteurs ont notamment tenté d'établir des modèles généraux de la dynamique conduisant à l'élaboration conjointe d'un savoir fondamental sur le monde et d'innovations technologiques. Souvent, ces travaux reprochent au formalisme de Stokes de maintenir, artificiellement, la séparation entre science *fondamentale* et science *appliquée*. Nous allons présenter ici deux modèles incitant à revoir cette dichotomie.

Les cycles découverte/invention/découverte

Un article récemment paru dans la revue *Issues in Science and Technology*, consacré à la dichotomie établie entre science fondamentale et appliquée, critique Stokes pour ne pas être allé assez loin dans son brouillage des frontières:

Alors que Stokes note que souvent la technologie est la plus grande inspiratrice de la science, son modèle dynamique ne reconnaît pas entièrement la complexité de l'innovation, préférant garder science et technologie dans des mondes séparés qui ne se mélangent que dans l'espace métissé de la “*use- inspired research*”. Il est significatif que Stokes préserve le langage du modèle linéaire, dans l'utilisation continuels des termes *fondamental* et *appliquée* comme descriptifs de la recherche¹

L'auteur cherche à bâtir un modèle s'affranchissant de cette dichotomie, afin de rendre pleinement justice au rôle moteur de l'innovation. Deux concepts lui servent de clé de voûte: la *découverte* et l'*invention*:

L'invention est l'accumulation et la création de connaissances qui résultent dans un nouvel outil, ou processus qui accomplit un objectif immédiat. La découverte est la création d'un nouveau savoir sur le monde. Le fait de considérer les phases d'invention et de découverte, en rapport avec les motivations de la recherche et le cadre institutionnel permet d'acquies un point de vue plus global et de long-terme du processus de recherche. Cela nous permet d'examiner la manière par laquelle la recherche génère des innovations et conduit à de nouvelles recherches en un *cercle* vertueux

La notion de *cercle* est ici capitale, puisqu'elle permet à l'auteur de construire un modèle basé sur des cycles invention/découverte. Afin d'exemplifier son propos, il analyse finement la genèse des découvertes ayant mené à 6 prix Nobel de Physique (1956, 1964, 1985, 1998, 2000, et 2009), “tous reliés aux technologies de l'information”. Cela lui permet de montrer, comment, dans ce champ particulier de recherche, la distinction fondamentale/appliqué n'a

¹NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*, art.cité., p.1

pas de sens, étant donné l'intrication étroite entre les processus d'invention et de découverte. Par exemple, pour le prix Nobel de 1956:

Leur travail était, par nature, dual, englobant à la fois découverte et invention. La découverte de l'effet transistor a catalysé un ensemble de recherche dans le domaine de la physique des semi-conducteurs, accroissant les connaissances sur cet effet extrêmement important. L'invention du transistor a mené à une nouvelles classes d'outils ayant efficacement remplacé les tubes à vide et a catalysé de nouvelles recherche concernant de nouveaux types de semi-conducteurs. Le prix Nobel de 1956 est donc exemplaire d'un type particulier de construction des connaissances qui affecte à la fois les découvertes et les inventions postérieures.

Ce cycle découverte/invention/découverte se retrouve dans le cas des technologies liées à la fibre optique:

L'invention des fibres optiques, réalisée à partir d'anciens travaux sur les hétérostructures a rendu le système global de communication possible. En fait, le désir d'améliorer la conductivité électrique des hétérostructures a conduit a une découverte inattendue et à une nouvelle forme de fluide quantique. Chacun d'entre eux pourrait sans doute être classifié en recherche “fondamentale” ou “appliquée”, mais cette classification obscurcit la complexité et la nature multiple de la recherche

Finalement, le fait d'avoir en tête des objectifs pratiques, ou d'être mené par sa simple curiosité ne peut être un critère permettant de différencier deux types de recherche. Dans les deux cas, des observations *inattendues* peuvent survenir, qui amènent naturellement à des découvertes nouvelles. La question de l'exploitation de ces observations inattendues est intéressante: on se rappelle que, selon Ziman, une des caractéristiques de la *recherche instrumentale* est d'être pragmatique-c'est à dire qu'elle laisse de côté ce qui ne l'intéresse pas directement. Deux arguments peuvent permettre de répondre à cette objection. Tout d'abord, les exemples historiques montrent que les ponts établis entre les communautés de chercheurs industriels et académiques sont suffisamment solides pour permettre une bonne communication des observations. D'autre part, une observation inattendue peut-être exploitée dans la recherche industrielle dans l'espoir d'*innover*. Ce modèle est riche, car bidirectionnel :

La bidirectionnalité du cycle reflète le fait que les inventions ne sont pas toujours le produit de découvertes, mais peuvent aussi être le produit d'autres inventions. En outre, des découvertes importantes peuvent venir de nouvelles inventions

On trouve donc, dans cette bidirectionnalité, une explication aux deux grands types d'arguments construits pour critiquer le modèle linéaire: l'autonomie de la technologie et son rôle dans le modelage de la recherche. Finalement, la notion d'*objectifs* n'est peut-être pas pertinente pour penser l'organisation de la recherche. Un autre argument est proposé par Philip Kitcher à l'appui de cette idée.

Les graphes de signification

Une des idées sous-tendant la démarche de Kitcher dans *Science, Truth and Democracy*¹ est la critique de la notion de science pure, uniquement menée par la *curiosité naturelle*. Afin de construire son argument, il part de l'idée difficilement critiquable selon laquelle "les sciences visent assurément à découvrir des vérités *significatives*". La question est donc de savoir ce qui donne à un énoncé sa *signification* pour l'ensemble de la société. Il note que :

selon les approches traditionnelles, la notion de signification épistémique n'a rien à voir avec nous et avec nos préoccupations pratiques éphémères, et tout à voir avec la structure du monde.

On retrouve ici l'idée selon laquelle un énoncé scientifique a de la valeur s'il nous dit quelque chose du monde. Dans ce cadre, "l'objectif épistémique de la science est d'identifier les lois de la nature (...) et d'arriver à une vision unifiée de la nature". Clairement, la signification épistémique d'un énoncé est donc indépendante du contexte, ce qui "implique l'idée d'une organisation systématique des vérités sur la nature, dont on puisse déduire des explications objectives". Basiquement, cela revient à dire qu'attendre de la science qu'elle nous livre des vérités sur la nature nécessite de postuler l'existence de ces vérités objectives. Sans rentrer dans ce débat, qui excède largement le cadre de ce travail, notons néanmoins qu'il s'agit d'une prise de position épistémique qui n'est pas anodine, puisqu'elle sous-tend toute l'idée d'une domination de la science fondamentale, sur le plan de la connaissance et de l'innovation. Kitcher, qui n'est pas satisfait de cette formulation de la notion de *signification épistémique* -sur les plans descriptifs et normatifs-, note que "dans beaucoup de cas, mais pas dans tous cependant, les intérêts épistémiques et pratiques sont en réalité entremêlés". En prenant l'exemple des recherches ayant menées au clonage de la brebis Dolly, il propose un modèle de la *signification* d'un énoncé prenant en compte le mélange d'intérêts pratiques, et de la curiosité pure:

¹KITCHER P. *Science, Vérité et Démocratie*, op.cit.

Certains font grand cas de Dolly en raison des possibilités qu'elle incarne d'améliorer le cheptel, d'autres parce-qu'elle contribue à notre compréhension de la différenciation cellulaire.

Selon Kitcher, un grand nombre de thèmes de recherche actuellement menés sont ainsi motivés par divers objectifs, du plus *pratique* au plus *fondamental*. D'autre part, au fil du temps, les objets étudiés peuvent “parfois être mobilisés pour des projets pratiques et dans des travaux théoriques”. En conséquence, “la signification épistémique d'aujourd'hui peut conserver les traces d'une signification pratique passée”. Comme dans les cycles invention/découverte, un objet peut d'abord être étudié d'un point de vue pratique, avant d'être intégré à une démarche de compréhension fondamentale. Ce modèle capte bien l'intrication certaine des enjeux liés à la connaissance fondamentale d'une part et aux applications possibles d'autre part, au sein d'un domaine de recherche donné. Cependant, si les remarques de Kitcher sont pertinentes pour rendre compte des stratégies adoptées par les laboratoires en vue de l'obtention d'un financement, il n'en reste pas moins que la division du travail cognitif suit toujours une ligne reflétant bien la dichotomie entre science et technologie. Certaines structures prennent en effet en charge la part du travail la plus éloignée des applications pratiques (dans l'exemple de Kitcher, il s'agit tout bonnement des biologistes fondamentaux), tandis que d'autres chercheront à développer une technique visant à cloner effectivement la brebis Dolly. La notion de *graphe de signification* ne rend donc seulement compte que d'une partie de la signification d'une recherche -celle qui est reconstruite à partir du bilan de ses différents enjeux. Si cette reconstruction fait apparaître un certain degré de métissage des objectifs, qui se manifeste notamment lors des demandes de financements, l'organisation sociale du travail scientifique reste en grande partie fidèle à la fracture traditionnelle entre science fondamentale -ou pure- et appliquée, et l'existence d'interactions certaines entre ces deux pôles ne peut servir à nier leur existence. Des travaux de science *pure* sont véritablement menés, indépendamment de toute considération pratique immédiate. Le cas de la cosmologie est flagrant, mais de nombreux domaines de la biologie répondent également à cette exigence. Pour s'en convaincre, il suffit d'analyser quelques instants les thématiques de recherche développées dans une instance comme l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), instance se voulant au cœur des liens entre biologie fondamentale et pratique médicale¹. On y trouve en effet au moins deux équipes («Biologie cellulaire et

¹<http://www.inserm.fr/thematiques/bases-moleculaires-et-structurales-du-vivant/enjeux>

développement» et «Bases moléculaires et structurales du vivant») dont l'ambition exclusive est la connaissance générale du vivant:

La thématique Bases moléculaires et structurales du vivant recouvre l'étude des systèmes biologiques, de leur dynamique, des interactions et interconversions, depuis le niveau moléculaire jusqu'au niveau cellulaire, ainsi que la compréhension de l'organisation de la cellule

Clairement, l'organisation de la recherche menée au sein de cette équipe semble éloignée de toute finalisation par des objectifs pratiques. Même si, comme le note Kitcher, il est possible de mêler les travaux qui y sont menés à des questions pratiques que d'autres tentent de résoudre, la manière dont est présentée cette pratique de la recherche reste très proche de ce que Bush qualifiait de *science fondamentale*. Finalement, la véritable question à poser n'est donc pas celle de l'existence ou de la non-existence d'une science véritablement pure. Il s'agit plutôt de s'interroger sur les liens existant, à court et moyen terme, entre la partie explicitement appliquée de la science et le domaine qui en est le plus éloignée.

3) Conclusion

Cette revue rapide des critiques adressées au modèle linéaire a permis de mettre en évidence plusieurs grandes phases dans la réflexion sur le sujet. Dès la parution du rapport, des historiens et économistes ont commencé à accumuler des exemples montrant, tout d'abord, que la technologie pouvait montrer un certain degré d'*autonomie* vis-à-vis de la science fondamentale. Peu à peu, la technologie a émergé comme une sphère de savoir indépendante, pouvant, en une certaine mesure, influencer sur les orientations de la recherche fondamentale. Ces intuitions, exemplifiées par des cas d'études, restaient cependant relativement peu précises quant aux modalités de ces interactions. D'autre part, la question de l'intérêt *sur le long terme* de la science pure restait problématique. Une deuxième phase de réflexion correspond à la formulation de modèles *bidimensionnels*, reconnaissant l'existence d'une science "inspirée par l'usage" (*use-inspired research*), coexistant avec la science pure et la science appliquée. Ce modèle, voulant compléter l'approche linéaire en tolérant l'existence d'une science métissée entre les *objectifs* relevant de la curiosité et de la vie pratique, pêche cependant en ce qu'il ne fait que déplacer le problème. Il laisse irrésolue la question de savoir comment se font les interactions entre ces deux types d'objectifs, et le problème du rôle d'une hypothétique *science pure* dans l'innovation. Une troisième phase s'ouvre alors, caractérisée par la volonté de dissoudre la dichotomie entre science fondamentale et science appliquée, et par là même, la distinction entre différents types d'investigation sur la base des *objectifs*. Les modèles qui émanent de cette volonté cherchent alors à décrire conjointement les dynamiques

de l'innovation et de l'accroissement des connaissances. L'idée de cycles inventions/découvertes/inventions offre un cadre de pensée intéressant, permettant de mettre en perspective les valeurs épistémiques réciproques des recherches académiques et industrielles. Les exemples analysés par Torsten Wilholt, notamment les développements liés à la GMR, justifient implicitement cette approche. L'idée sous-tendant ce modèle est que tout type d'investigation, en se confrontant avec le réel, se confronte d'une part à des questions dont la résolution demande une compréhension fondamentale fiable, et d'autre part, à des observations inattendues qui dynamisent l'acquisition des connaissances sur le monde. Enfin, la notion d'*objectifs* est également dévaluée par Kitcher comme un instrument de classification d'une recherche. En montrant qu'une grande partie des objets étudiés aujourd'hui répondent à des intérêts multiples, de la curiosité pure aux considérations commerciales, ils montrent que la *signification épistémique* se construit dans un métissage permanent entre la curiosité et le pragmatisme. Dans ce modèle, les adeptes d'un droit à la recherche basé sur une inclination naturelle de l'homme à la vérité, tout comme les économistes soucieux de rentabiliser l'argent investi par l'État peuvent trouver leur place.

Cependant, l'existence certaine, dans l'organisation de l'enquête scientifique, d'une ligne de démarcation entre science fondamentale et appliquée rend pertinent le formalisme de Stokes. Notamment, il devrait s'avérer utile pour décrire la dynamique de construction conjointe d'un savoir autour du cancer, et de traitements à la maladie. Si l'on considère, comme nous l'avons remarqué précédemment, que la lutte contre le cancer se construit en tension entre la compréhension fondamentale de la cellule vivante, la description des mécanismes du cancer, et la nécessité du soin, tout questionnement visant à reconstruire les liens existant entre ces trois domaines d'étude passe avantageusement, comme nous allons le voir, par une reformulation du problème dans l'espace défini par Stokes.

Chapitre 3-Science pure, science inspirée par l'usage: quelles relations dans la lutte contre le cancer?

Résumé

Dans ce chapitre, nous commençons par détailler les outils conceptuels permettant d'intégrer l'analyse historique de la lutte contre le cancer au débat présenté précédemment. Pour ce faire,

nous identifions les trois niveaux distingués dans le premier chapitre aux quadrants définis par D. Stokes. Ce formalisme nous permet dès lors d'utiliser les données récoltées à propos de la lutte contre le cancer au début du XXème siècle pour préciser certaines dynamiques animant le quadrant de Pasteur. Notamment, le caractère moteur des liens tissés entre les quadrants d'Edison (science appliquée) et de Pasteur (science inspirée par l'usage) permet d'analyser la manière dont un questionnement essentiellement local, émanant d'une difficulté clinique particulière, se généralise pour devenir une problématique plus globale vectrice de connaissances nouvelles. L'émergence, au milieu du XXème siècle, d'un pôle plus pur des sciences biologiques, pousse ensuite à s'interroger sur la manière dont s'articulent ces trois types de recherche. L'analyse de l'émergence et du développement de la théorie génétique du cancer dans la seconde moitié du XXème siècle permet d'y apporter des réponses intéressantes. Nous montrons notamment comment la biologie pure, autonome, la pratique clinique, et la recherche inspirée par l'usage ont participé de manière complémentaire à sa formulation, laquelle a consisté en une abduction réalisée sur la base des données diverses récoltées dans chacun des trois quadrants. Dans la dernière partie de ce chapitre, nous proposons un modèle descriptif de construction des connaissances fondamentales et des thérapies dans les dernières décennies du XXème siècle. Nous y mettons en évidence la valeur épistémique de la recherche inspirée par l'usage, menée au sein des laboratoires pharmaceutiques, en montrant qu'elle conduit au même type de connaissances fondamentales que la recherche pure. D'autre part, son souci de l'application pratique lui confère une supériorité certaine sur le plan de l'utilisation des connaissances qu'elle produit.

I) Introduction

La recherche scientifique et la recherche technologique constituent des moteurs primordiaux de la production de connaissances (...). Des réformes des systèmes de recherche et d'innovation se succèdent depuis une vingtaine d'années dans tous les pays d'Europe dans l'objectif d'en maximiser les rendements pour la société. Empreintes du souci de rapprocher le monde de la recherche publique de celui des entreprises, (...) elles ont pour effet d'estomper les différences et de brouiller les frontières entre la recherche de type scientifique et celle de type technologique. Or c'est bien davantage le couplage entre ces deux moteurs que chacun pris séparément qui peut contribuer à enrichir l'économie en connaissances. Et à trop chercher à

raccourcir l’embrayage entre deux moteurs aux régimes différents, on court le risque d’abîmer l’ensemble¹

La question des relations entre une science dite *fondamentale*, supposément guidée par la seule curiosité et le désir de construire une connaissance globale sur le monde, et une science *appliquée*, guidée par des objectifs pratiques, est d'une brûlante actualité. Si l'on suppose, de prime abord, que cette distinction fait sens, deux questions se posent. La première concerne le moteur de l'innovation. Comment ces deux entités (les sciences fondamentales et appliquées) collaborent-elles pour *inventer*, et notamment de nouveaux outils technologiques? La deuxième concerne la construction d'un savoir sur le monde. Comment la curiosité naturelle et les besoins pratiques peuvent-ils converger pour bâtir une connaissance générale? Comme le note Marc Isabelle, ces questionnements sous-tendent les évolutions des «*systèmes de recherche et d'innovation* qui se succèdent depuis une vingtaine d'années». Nous avons vu, dans le chapitre 2, qu'une des tentatives de réponse fut le *modèle linéaire*, assurant le passage d'une recherche conduite par le désir de connaître les lois de la nature à des applications technologiques ou thérapeutiques. De nombreuses critiques ont été formulées contre cette approche, basées en premier lieu sur des considérations historiques. Nous avons montré comment ces travaux, menés dans la seconde moitié du XXème siècle, ont débouché sur des modèles généraux visant à compléter le modèle linéaire, dont un représentant célèbre est le travail de Stokes (1997). Bien qu'il conserve la distinction entre une science *pure* et une science *appliquée*, le formalisme de Stokes est souvent cité et sert de base à de nombreuses démarches de réflexion sur les rapports de la science à la technologie². Ce modèle autorise l'existence d'un couplage entre ces deux entités, tout en garantissant la possibilité d'une science pure. Cependant, nous avons précisé dans le chapitre précédent qu'adhérer au modèle de Stokes ne doit pas dispenser d'étudier les mécanismes précis du couplage à l'œuvre dans le quadrant de Pasteur. Il semble en outre fort probable que cette dynamique dépende fortement du domaine d'étude considéré. De fait, des études de cas précises semblent nécessaires pour répondre à ces interrogations. Citons le travail de Marc Isabelle évoqué précédemment, étudiant le couplage entre «science et technologie» au sein du CEA. Il s'agit alors d'explicitier, dans un domaine donné, les liens existant entre une science *pure* (équivalent de la science *fondamentale* au sens de Bush), une science inspirée par l'usage, et une science appliquée. Dans ce chapitre, nous cherchons à mettre en place cette démarche dans le cas de la

¹ISABELLE M. *Recherche scientifique et recherche technologique : rapprochez-les (mais point trop), leur union est fertile !* Illustration au Commissariat à l'Energie Atomique, 2005, p.1

²NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*, art.cité.

médecine en général, et de la cancérologie en particulier. Pour cela, nous établirons tout d'abord les liens existant entre les débats concernant le modèle linéaire et les éléments de philosophie de la médecine présentés dans le chapitre 1. Nous commenterons ensuite les observations historiques réalisées sur la période 1900-1945. Puis, nous analyserons les conditions d'émergence de la théorie génétique du cancer, de 1950 à aujourd'hui. Cela nous permettra de mettre en évidence la dynamique reliant la biologie et la pratique clinique dans les développements réalisés en cancérologie. Nous pourrions alors relier ces analyses aux débats concernant le modèle linéaire.

II) Modèle linéaire et relations biologie/médecine.

L'objectif de cette section est d'établir un cadre d'analyse permettant d'intégrer nos considérations relatives à l'histoire de la cancérologie aux débats étudiés précédemment. Pour cela, nous nous plaçons, en première approximation, au sein du formalisme défini par Stokes. Comment exprimer les différentes composantes de la recherche touchant à la médecine en générale, et à la cancérologie en particulier, dans l'espace cartésien délimité par l'auteur du *Quadrant de Pasteur*? Si l'on suppose qu'une science *pure* -au sens défini par Agassi¹, correspondant, pour Bush, à la science *fondamentale*, et pour Stokes, au *quadrant de Bohr*- existe dans ce domaine, elle ne peut être que liée à la *biologie fondamentale*. Si l'on conçoit cette dernière, en première approximation, comme une démarche uniquement motivée par la connaissance des lois guidant la mise en place et le fonctionnement des organismes vivants, elle correspond en effet bien aux exigences d'une science pure. A l'autre bout du spectre, l'image du clinicien appliquant des protocoles de soin correspond bien au travail d'un acteur de la science appliquée, agissant au sein du quadrant d'Edison. Enfin, la *recherche biomédicale*, telle que définie dans le chapitre 1, semble bien répondre aux exigences du quadrant de Pasteur. Rappelons en effet que selon le *Document d'orientation de la recherche biomédicale*², celle-ci concerne «l'application des sciences naturelles, de la biologie, et de la physiologie en particulier, à la médecine. Elle comprend notamment la recherche clinique, recherche appliquée à l'homme, dont la finalité est le progrès des techniques de soin». L'INSERM précise qu'elle doit, d'une part, «se fonder sur le dernier état des connaissances

¹AGASSI J. *Between technology and science*, art.cité.

²Ministère de la Santé, *Document d'orientation de la recherche biomédicale et en santé*, 2010

scientifiques », et d'autre part, « viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition »¹. Autrement dit, la recherche dite biomédicale assume en premier lieu une finalité pratique, qui guide ses axes de développement (le progrès des techniques de soin). En cela, elle est caractéristique d'une science *appliquée* au sens de Bush. Mais elle comprend également une composante *fondamentale*, c'est à dire la construction de connaissances générales sur l'être humain. Deux cas de figures sont alors envisageables. La génération de ce savoir fondamental peut, tout d'abord, être indispensable pour résoudre les problèmes concrets posés par la clinique. Ce cas se rapproche de l'exemple de la GMR donné par Torsten Wilholt: la construction de matériaux présentant des effets de magnéto-résistance nécessite la compréhension physique du phénomène. Mais on peut également supposer que les connaissances générales peuvent être un sous-produit, sans utilité immédiate, d'une recherche à portée purement pratique. Il est intéressant de constater que les travaux de Paul Thagard, discutés dans le premier chapitre, illustrent bien la diversité de ces mouvements possibles dans les sciences médicales. Son modèle de la *découverte*, étudié au chapitre 1, associe une finalité pratique immédiate, des observations réalisées en clinique ou en laboratoire, et une démarche d'investigation *à la Pasteur*². En ce sens, il établit l'existence d'un lien complexe unissant l'acquisition de connaissances générales et la réalisation d'un besoin pratique précis. Rappelons en quelques mots la nature de ces relations. Un problème concret est posé (la guérison des ulcères gastriques, pour reprendre l'exemple donné par Thagard). Une mosaïque d'observations, pouvant émerger indifféremment des trois quadrants définis par Stokes, permet à un groupe de chercheurs de formuler une hypothèse sur l'étiologie de la maladie, *via* un raisonnement abductif. Cette hypothèse de base est ensuite passée au crible des diverses méthodes de validation formant le canon de la démarche scientifique la plus fondamentale. En effet, le but est ici de bâtir une connaissance certaine et fiable sur la pathologie en question; le mode d'investigation utilisé respecte donc toutes les exigences de la *bonne science* -preuve en est l'obtention du prix Nobel de physiologie par les découvreurs de l'origine bactérienne des ulcères. Réciproquement, ce processus a amené des modifications substantielles dans la connaissance générale de la nature, en permettant de préciser la taxonomie du monde bactérien. Il est frappant de constater que les conclusions de Paul Thagard sont finalement proches des travaux de Narayanamurti sur les cycles

¹<http://extranet.inserm.fr/informations-juridiques/recherche/recherches-biomedicales>

²THAGARD Paul, *Patterns of medical discovery*, in *Philosophy of Medicine*, *op. cit.*, p.187

invention/découverte¹. Dans le cas des études médicales sur les ulcères, il est effectivement délicat de distinguer ce qui relèverait d'une science *fondamentale* et d'une science *appliquée*. Les applications thérapeutiques comme les apports à la connaissance générale du monde peuvent être considérés comme les sous-produits d'une démarche impliquant l'intégration d'une mosaïque de données d'origines diverses par un raisonnement abductif, la formulation précise et l'entreprise de validation des hypothèses qui en découlent. Dans ce cadre, la curiosité naturelle revendiquée par le modèle linéaire est liée à la motivation pour la découverte de nouvelles thérapies, et ces deux forces motrices portent leur fruit conjointement, en usant des mêmes méthodes, au sein des mêmes communautés. On retrouve également, ici, les arguments de Wilholt, tirés de son exemple portant sur l'effet de Magnéto-Résistance Géante. Paul Thagard défend d'ailleurs explicitement l'existence d'une proximité très grande entre "la manière dont les scientifiques produisent des découvertes (...) et la manière dont les inventeurs produisent des technologies nouvelles"². Cette méthode générique implique, pour lui, "un mélange de sérendipité, de questionnement, et de recherche". Le dosage entre ces trois éléments est spécifique à chaque situation, et doit donc être analysé au cas par cas -d'où l'intérêt de son travail sur la découverte de l'origine bactérienne des ulcères. Ce modèle, une fois intégré dans le temps, permet ainsi de compléter la notion de cycles invention/découverte. Par exemple, la découverte d'une nouvelle espèce de bactérie, sous-produit de la quête pour "l'invention" d'un traitement des ulcères, peut ensuite dynamiser une recherche que Bush qualifierait de *fondamentale*. Dans le même esprit, les exemples développés par Thagard rentrent en résonance avec la notion de *graphe de signification*, mise au point par Kitcher et évoquée dans le chapitre précédent³. Clairement, les études menées sur l'implication d'une nouvelle classe de bactéries dans le déclenchement des ulcères gastriques ont à la fois une signification pratique et une signification fondamentale. Si l'on reste dans le formalisme de Stokes, ce qui implique que l'on conserve la distinction entre une science pure et une science appliquée, les travaux de Paul Thagard met donc en évidence les dynamiques possibles traversant la recherche biomédicale. Cette dernière, dans les exemples donnés par cet auteur, utilise les données provenant aussi bien de connaissances générales sur la structure et le fonctionnement du vivant que de cas cliniques, pour bâtir des hypothèses à tester. Comme dans les exemples donnés par Wilholt, les protocoles de validation et

¹NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*, art.cité.,p.1

²THAGARD P.. *Scientific discovery and technological innovation: Ulcers, dinosaur extinction, and the programming language Java*, art.cité. p.125

³KITCHER P. *Science, Vérité et Démocratie*, op.cit.

d'approfondissement sont alors communs aux sphères appliquée et fondamentale (clinique et biologique). De fait, les recherches deviennent alors importantes tant pour la connaissance générale (taxonomie des bactéries), que pour leurs applications pratiques (traitements contre l'ulcère).

A l'inverse de l'image contrastée du développement scientifique que nous propose Thagard, nous avons également identifié un modèle *descendant* du progrès des connaissances et des thérapies, postulant la domination du flux partant des modèles généraux de fonctionnement de l'organisme pour en dériver des applications médicales. Ce type de vue est conceptuellement proche du modèle linéaire. Tout comme, chez Bush, la technologie ne serait se développer de manière optimale si elle ne s'abreuvait pas à la source de la science fondamentale, la biologie de Paul Thomson est la *raison d'être* de la médecine clinique¹. Clairement, les questionnements soulevés par les relations de la science à la technologie sont donc transposables au domaine des sciences de la vie. Il semble raisonnable de considérer que ce dernier se structure autour de deux pôles: la biologie d'une part, la pratique clinique de l'autre. Cette dichotomie peut servir de distinction entre science pure et appliquée -si l'on considère pertinente cette opposition ayant structuré les débats, de Bush à Stokes. En première approximation, et pour clarifier les discussions, nous considérerons que l'utilisation de ce vocabulaire est pertinent -c'est à dire qu'il existe un pôle suffisamment *pur* de la biologie motivé uniquement par la découverte des lois de la nature. Comme l'a montré Thagard, la nature des liens entre ces deux domaines justifie l'existence d'une zone de mélange, animée d'une dynamique complexe ; afin de rejoindre le débat présenté dans le chapitre précédent, cet espace peut être assimilé au *quadrant de Pasteur* défini par Stokes. Que peut nous apporter l'histoire de la cancérologie dans la caractérisation de ce espace, mal défini, où se rencontrent la recherche de connaissances générales sur le vivant, et la nécessité de soigner les malades?

Le cas de la cancérologie est intéressant à traiter, car complexe. En premier lieu, parce-que l'objet *cancer* est étudié de longue date; en conséquence, les allez-retour entre la clinique et les laboratoires ont dû être nombreux et sous-tendus par des dynamiques diverses. La difficulté à définir une étiologie robuste et des traitements efficaces est également une caractéristique de la recherche anti-cancer, rendant les dynamiques d'acquisition des savoirs théoriques et pratiques originales. La suite de ce chapitre est ainsi consacrée, d'une part, à l'interprétation des analyses historiques réalisées dans le premier chapitre à la lumière du

¹THOMSON Paul, *Theories and models in medicine*, in *Philosophy of Medicine*, *op. cit.*

débat sur les liens entre science fondamentale et appliquée. Cela nous permettra notamment de replacer les différents niveaux de la recherche contre le cancer dans l'espace bi-dimensionnel défini par Stokes. Puis, la même démarche sera appliquée à l'étude des développements de la lutte contre le cancer dans la seconde moitié du XXème siècle. Nous analyserons les dynamiques ayant présidé à l'avènement de la *théorie génétique du cancer*, ce qui nous permettra d'exemplifier la nature précise de l'activité de recherche menée au sein du quadrant de Pasteur, et ses rapports avec la science *pure*.

III) La recherche en cancérologie comme étude de cas

1) Première moitié du XXème siècle

Nous avons étudié, dans le chapitre 1, comment la recherche en cancérologie s'est progressivement édifiée, dans la première moitié du XXème siècle, autour de trois niveaux d'investigation distincts. Le premier niveau concentre les activités de soin, c'est à dire la *pratique clinique*. Le deuxième niveau, que nous avons rapproché du concept moderne de *biomédecine* rassemble les activités de recherche menées autour d'une question précise concernant les thérapies anti-cancéreuses et l'épidémiologie des cancers (comment agissent les radiations sur les cellules tumorales? Peut-on trouver des corrélations entre le développement de formes déterminées de cancer et un environnement donné?). Le troisième niveau, défini de manière peu précise car peu dynamique dans la période étudiée, correspond à la construction de modèles généraux de fonctionnement de l'organisme, sain et pathologique (*biologie fondamentale*). Ces niveaux ont été défini en terme d'*objectifs* poursuivis et de *méthodologie* adoptée. Le niveau 1 a pour finalité de soigner, individuellement, des patients. Il utilisera, pour ce faire, les techniques et protocoles mis au point précédemment, qu'il pourra éventuellement modifier et perfectionner de manière entièrement *empirique*. Le niveau 2 se nourrit de questions précises émergeant de la pratique clinique. Il tente d'y répondre en utilisant toutes les méthodologies à sa disposition: expérimentation animale, culture cellulaire, observations microscopiques...L'analyse du cas de la radiothérapie nous a montré que pour mener à bien les objectifs qui leur sont assignés, les scientifiques opérant dans ce niveau de recherche peuvent être amenés à *généraliser* la question initiale: ainsi, est-on passé de «Comment optimiser l'utilisation des rayons X en cancérologie?» à «Quel est l'effet biologique des radiations?». Cette transition d'une interrogation purement pratique à une problématique de plus haut niveau de généralité a eu deux vertus. En premier lieu, elle a

permis de générer des idées nouvelles quant à la distinction entre cellules différenciées et cellules non-différenciées, et ses liens avec le caractère proliférant ou quiescent. Ces notions alimentent clairement la réflexion biologique la plus fondamentale -au sens de Bush-, en ce qu'elles fournissent des idées générales sur la structure des organismes, indépendamment de la recherche spécifique de thérapies anti-cancéreuses. Réciproquement, la recherche de niveau 2 a contribué à l'intégration de l'objet « *cancer* » dans un cadre plus général, incluant les mécanismes de croissance et de développement des organismes. D'autre part, les concepts mis en place ont été réutilisés pour rationaliser et harmoniser les protocoles guidant l'utilisation thérapeutique des rayons X. Nous en avons donc déduit que le niveau 2, dont l'importance s'est accrue tout au long des premières décennies du XXème siècle, se caractérise par: ses *objectifs*, déterminés par les besoins concrets du niveau 1, sa *méthodologie*, utilisant toutes les techniques à disposition dans les laboratoires, et l'ambivalence de ses *implications*, importantes tant pour la résolution des problèmes pratiques que pour la croissance des connaissances fondamentales. Cette tension entre la finalisation des objectifs et la portée double de ses conclusions rapproche le niveau 2 du *quadrant de Pasteur*, défini par Stokes comme une zone où se mêlent le souci de résolution de problèmes pratiques et la construction de connaissances fondamentales. L'exemple de la cancérologie permet en outre de préciser certaines dynamiques à l'œuvre au sein de cet espace, et leurs évolutions.

Nous avons en effet montré que la cancérologie, dans la première décennie du XXème siècle, s'est caractérisée par une forte dépendance du niveau 2 au niveau 1. Les interrogations émanant d'une pratique clinique fortement teintée d'empirisme conditionne l'apparition progressive d'une médecine expérimentale entièrement vouée à construire des protocoles utilisables par les praticiens. Dans cette dynamique, la démarche à *l'aveugle* des cliniciens (notamment dans la mise au point des techniques de radiothérapie) génère une grande diversité de questionnements, qui sont autant de pistes d'investigation pour les scientifiques du niveau 2: l'apparition d'une inflammation est-elle nécessaire? Les rayons détruisent-ils sélectivement les cellules tumorales? La conjonction des observations cliniques et des démarches expérimentales menées pour répondre à ces interrogations permet alors, via un raisonnement abductif, de formuler des hypothèses explicatives. Par exemple, les travaux histologiques de Grubbe l'ont conduit à affirmer que l'effet délétère des radiations sur les tissus tumoraux passait nécessairement par une inflammation. A l'inverse, la démarche expérimentale mise en œuvre par Bergonié l'a poussé à construire la «loi de corrélation entre la fragilité des cellules aux rayons X et leur activité reproductrice». Ces travaux ont produit

des connaissances non utiles *a priori*, mais de haut niveau de généralité. Notamment, nous avons vu que les concepts créés par Bergonié, en liant les notions de *prolifération* et de *différentiation*, éclairent d'un jour nouveau de nombreux mécanismes biologiques (morphogenèse, dynamique de la lignée germinale) et intègrent le cancer dans ces problématiques globales.

Cette dynamique s'est peu à peu modifiée, avec l'essor de la radiobiologie. Nous avons vu en quoi la naissance de l'Institut du Radium a marqué un renversement des rapports de force entre les niveaux 2 et 1. On assiste alors, en effet, à une émancipation de la médecine expérimentale, qui tend, dans une certaine mesure, à définir ses propres thématiques de recherche. Notamment, la radiobiologie devient *l'étude de l'effet des radiations sur les cellules, normales ou pathologiques*. Elle gagne donc en généralité, et peut prétendre à mettre en place des protocoles d'investigation indépendamment des interrogations pratiques soulevées par la pratique clinique. Une autre dynamique dirige alors la recherche au sein du quadrant de Pasteur. La mise en place de thérapies nouvelles doit de moins en moins aux démarches tâtonnantes des cliniciens, et de plus en plus aux recherches réalisées en amont à l'Institut du Radium. Cela va de pair avec l'effort croissant de *rationalisation* de la lutte anti-cancer. Le centre moteur des recherches associées se déplace progressivement, depuis la clinique vers des préoccupations plus fondamentales. Ces mutations soulèvent alors la question du rôle de la *biologie fondamentale* (niveau 3) dans l'organisation de la lutte contre le cancer. Si l'on demeure au sein du formalisme de Stokes, le problème se pose en effet de définir précisément comment s'articule le versant la plus *pur* des sciences de la vie avec la recherche menée au sein du quadrant de Pasteur. D'autre part, il est intéressant de se pencher sur les évolutions dans l'après guerre de ces dynamiques diverses animant la biomédecine. La suite de ce chapitre sera donc consacrée à l'analyse historique de la construction des connaissances théoriques et pratiques sur le cancer dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Notamment, nous étudierons les conditions d'émergence de la théorie génétique du cancer, et des rôles réciproques de la biologie fondamentale (quadrant d'Edison) et de la biomédecine (quadrant de Pasteur) dans ses étapes de formulation et de validation.

2) Les premiers pas de la chimiothérapie (1950-1975)

a) Introduction

Des avancées notables ont été faites dans le diagnostic précoce du cancer, et dans les traitements radiologiques et chirurgicaux de la maladie. Ces résultats ont été acquis

grâce à une grande quantité de *recherche fondamentale* en médecine et dans les sciences précliniques, et par la dissémination de ces nouvelles connaissances jusqu'aux médecins¹

Ces quelques lignes, figurant dans le rapport de Bush, ont pour but de justifier la pertinence du modèle linéaire en prenant en exemple la lutte contre le cancer. Pour le directeur de l'ORSD, il ne fait aucun doute que les progrès réalisés dans le traitement de la maladie au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle soient uniquement redevables à la science fondamentale, c'est à dire, rappelons-le, à une science dont le seul moteur est la *curiosité* naturelle des chercheurs. L'analyse historique du premier chapitre entre directement en conflit avec cette interprétation. Nous avons en effet montré que la science fondamentale au sens de Bush avait très peu de part dans la mise au point des traitements radiologiques et chirurgicaux du cancer. Le dynamisme des niveaux 1 (clinique) et 2 (quadrant de Pasteur) est en effet la source principale du développement des protocoles de soin dans cette période. A l'inverse de l'affirmation de Bush, nous avons alors montré que la pratique médicale était le moteur principal portant la recherche de nouveaux traitements. Clairement, l'argument de Bush procède donc d'une reconstruction *a posteriori*, biaisée par l'idéologie qu'il défend. Il apparaît donc que la lutte contre le cancer, écartelée entre la nécessité de soigner la pathologie et la difficulté à en dégager une étiologie robuste, se retrouve au cœur des interrogations soulevées par Bush. Le rapport publié en 1945 stimula en effet les réflexions autour de l'organisation de la recherche anti-cancer. Faut-il comprendre le cancer pour le soigner? Cette question cruciale divisa alors les foules². Elle avait d'autant plus de sens que les premiers pas de chimiothérapie se sont appuyés sur une démarche empirique en tout point similaire à celle ayant présidé à l'avènement de la radiothérapie. Comme nous l'avons rapidement abordé à la fin du premier chapitre, les pionniers de la lutte chimique administraient des molécules dont les effets biologiques étaient totalement inconnus, à l'image de Farber qui «avait réussi, après tout, à mener ses premiers essais cliniques sur la leucémie en ne sachant guère quel était le mode d'action de l'aminoptérine dans les cellules même normales»³.

Il semble donc clair, d'ores et déjà, qu'invoquer le modèle linéaire pour discuter les développements historiques de la lutte anti-cancer ne serait que la simplification fautive d'une dynamique complexe. Les liens unissant les niveaux 1 et 2 ont permis, la plupart du temps en

¹BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, op.cit. p.14

²MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.152.

³*Idem*

dehors de tout cadre explicatif *a priori* de construire des représentations du cancer, utiles pour mettre au point des traitements. Cependant, aujourd'hui, la *théorie génétique du cancer* fournit un cadre théorique pour penser l'étiologie de la maladie et en dériver des traitements potentiellement efficaces¹. Il y a donc eu *construction* d'un modèle explicatif replaçant le cancer dans le fonctionnement global des organismes. La question reste donc, tout d'abord, de comprendre comment a été bâti ce modèle. Notamment, quels ont été les rôles propres d'une hypothétique science *pure*, de la clinique, et de la recherche inspirée par l'usage? Deuxièmement, il faudra s'interroger sur la dynamique à l'œuvre dans l'utilisation de ce modèle explicatif: comment se fait le transfert des connaissances vers la génération de nouveaux traitements? A-t-on alors nécessairement besoin d'une science autonome pour en assurer l'efficacité? Troisièmement, il faudra aborder la question du pluralisme, qui sera développée plus en détail dans le dernier chapitre: l'autonomie de la science garantit-elle la diversité des pistes d'investigation explorées en cancérologie?

b) Les premiers programmes de criblage (1955-1975)

Les débuts de l'ère moderne de la chimiothérapie peuvent être directement reliés à la découverte de la moutarde azotée comme un traitement efficace du cancer (...)
Goodman et Gilman proposèrent, en Mai 1942, que ce réactif pouvait détruire une tumeur lymphoblastique, sur la base d'autopsies de soldats exposés à du gaz moutarde durant la seconde guerre mondiale²

Les rémissions obtenues, par ce procédé, sur un patient atteint d'un lymphome non-Hodgkinien, établit le principe de la chimiothérapie : une drogue peut-être administrée pour induire la régression des tumeurs. Sans connaître les voies d'action des moutardes azotées, des chimistes se lancèrent donc dans la synthèse de nouveaux agents analogues à celles-ci. Malgré l'apparition rapide de résistances, et le retour inexorable du cancer après une première phase de régression, ces résultats ouvrirent la voie à une nouvelle forme de traitement du cancer.

Sydney Farber est l'autre figure clé de ces pionniers de la chimiothérapie. En injectant un analogue de l'acide folique à des enfants atteints de leucémie, Farber généra des rémissions spectaculaires. Cette vitamine avait été caractérisée en 1937 comme nécessaire à la génération de globules blancs. Par analogie, Farber formula l'hypothèse qu'en inhibant l'utilisation de l'acide folique par les cellules de la moelle osseuse -en injectant un analogue non fonctionnel-,

¹<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-les-mecanismes>

²CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art.cité, p.65

la synthèse pathologique de cellules sanguine serait inhibée. Sans rien savoir du mécanisme d'action de sa drogue, il mit donc sur pied le premier traitement induisant des rémissions dans des cas de leucémie¹. Sa molécule, le methotrexate, fut ensuite systématiquement testée sur différents types de tumeurs solides, avec quelques résultats marquants:

En 1958, huit ans après la découverte des antifolates par Farber, Roy Hertz et Min Chiu Li trouvèrent que les traitements par le methotrexate pouvaient soigner les choriocarcinomes²

Ces premiers succès empiriques encouragèrent bientôt le développement d'un large programme de sélection de molécules actives. Le tout récent NCI (National Cancer Institut), dépendant du NIH, organisa le célèbre *National Cancer Chemotherapy Programm (NCCP)*³. Nous allons, tout d'abord, en présenter les grandes lignes, avant d'étudier plus en détail le mode de construction des connaissances qui en découle.

Schéma général

L'organisation générale des protocoles de sélection de molécules anti-cancéreuse (*screening*) suit un schéma clair et abondamment documenté⁴. Comme le résume Emil Frei en 1982:

Un système linéaire a été organisé pour le développement de nouvelles drogues, incluant les étapes suivantes: (i) l'acquisition de nouveaux composés (ii) sélection (*screening*) (iii) production et formulation, (iv) toxicologie, (vi) essais cliniques

Ce schéma relie donc l'utilisation des molécules en clinique à un programme rigoureux de mise au point des traitements. Clairement, les phases les plus en aval sont les plus finalisées: les essais cliniques se déroulent suivant des règles définies où la créativité du chercheur entre peu en compte. A l'inverse, les phases (i) et (ii) sont plus floues quant au type de science qui doit y dominer. Il s'agit, en effet, de trouver et de sélectionner des molécules potentiellement actives. Intuitivement, une grande variété de type de raisonnements peut servir de point d'appui à cette démarche. On l'a vu, un raisonnement par analogie a ainsi permis de mettre au point des agents alkylants (moutardes azotées). L'utilisation des anti-folates par Farber est liée à une forme de raisonnement déductif (l'acide folique induit l'effet x , donc inhiber l'acide

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit.

²CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art. cité, p.66

³FREI E. *The National Cancer Chemotherapy Program*. art. cité.

⁴*Idem*

folique empêche x). Corrélativement à cette question des types de raisonnement, le problème des formes prises par l'organisation de la science est d'importance. La science *pure*, autonome, non directement assujettie à la lutte contre le cancer, a-t-elle été plus efficace qu'une recherche finalisée, entièrement tournée vers la découverte de molécules actives? Pour répondre à ces questions, nous allons préciser le fonctionnement de chacune des trois niveaux du NCCP, de l'aval vers l'amont: les tests et l'utilisation cliniques des drogues, l'étape de sélection (*screening*), et l'acquisition initiale des composés.

Utilisations cliniques: chimiothérapies couplées

Les tests cliniques, réalisés sur des patients, des molécules ayant passé l'étape de screening, fournissent aux praticiens une collection de molécules actives. Rapidement, la clinique devient un espace de tests empiriques, où des cocktails de cytotoxiques sont mis au point et administrés aux patients dans l'espoir d'augmenter la durée des rémissions. La chimiothérapie couplée (*combination chemotherapy*) s'impose alors comme l'activité de recherche principale des cliniciens. Le principe de base est le suivant:

La plupart du temps, le couplage des drogues est plus efficace que des agents uniques contre les cancers métastatiques¹

La question à résoudre est alors celle-ci: étant donnée une gamme de x molécules à disposition, quel mélange est le plus efficace pour chaque type de cancer? A partir des années 60, et les premiers tests menés par Skipper, Frei et Freireich «combinant la vincristine, l'améthoptérine, le 6-MP et la prednisone²», la chimiothérapie se mua en une recherche constante des combinaisons médicamenteuses les plus efficaces. Les années 60 et 70 ont ainsi vu se développer des traitements couplés pour soigner différents types de lymphomes³. Dans les années 90, des résultats ont été obtenus de cette manière dans le traitement du cancer du côlon⁴. De manière générale, les méthodes de traitement mises au point par test empiriques dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle forment la base des traitements actuels des cancers, comme le rappelle Chabner dans son article de review paru dans *Nature* (2005):

¹CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art. cité., p.66

²MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 177.

³MOXLEY J. et al., *Intensive combination chemotherapy and X-radiation in Hodking's disease*, Cancer res 27, 1967

⁴MOERTEL C. et al. *Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma*. N Eng J. Med 322(6),1990

Les principes de base du traitement du cancer, développés dans les années 1950 à 1980, restent les mêmes. Les tumeurs humaines forment un groupe très divers, même au sein des classifications histologiques, et manifestent rapidement cette diversité lorsqu'elles sont exposées aux chimiothérapies. Le défi, pour la prochaine décennie, sera de mettre au point des *essais combinant les drogues ciblées et les cytotoxiques d'une manière plus efficace*

Il est frappant de constater que les méthodes employées par les acteurs de la lutte contre le cancer restent très empruntées d'un empirisme similaire à celui des cliniciens du XIX^{ème} siècle. Des outils sont à disposition, mais dont l'efficacité dépend en grande partie de tests cliniques menés sur la base des connaissances pratiques engrangées au fil des traitements. La chimiothérapie obéit donc en grande partie à la logique suivie, en son temps, par la radiothérapie. La question qui émerge alors immédiatement est celle des rapports entre les protocoles de soin et les travaux réalisés au sein du *quadrant de Pasteur*. Dans le cas de la chimiothérapie, il s'agit donc de s'interroger sur les méthodes de sélection et de *criblage* (screening) des molécules actives.

Méthodes de criblage (screening)

Les stratégies de criblage ont pour but de sélectionner, au sein d'un grand nombre de molécules proposées *a priori*, celles qui sont dotées d'un potentiel thérapeutique. Ces programmes de criblage étaient réalisés, originellement, sur deux lignées de souris présentant des formes de leucémies. Ce modèle, bien que peu cher et facile d'emploi, introduisait un nombre importants de biais vis-à-vis des tumeurs solides humaines¹. A la fin des années 80, les méthodes de criblage ont donc connu une série de mutations importantes. Notamment, en 1989, le NCI adopta un protocole incluant un groupe de soixante lignées cellulaires, représentatives d'un grand nombre de cancers humains (cerveau, colon, leucémie, poumon, ovaire, reins). Les drogues sont testées *in vitro* sur ces lignées cellulaires. En suivant ce protocole, il a été possible, pour chaque molécule active, d'établir une liste des types de cellules sensibles. De manière intéressante, l'ensemble des lignées sur lesquelles agit une drogue est corrélée avec son mécanisme d'action². Cette observation a des conséquences importantes vis-à-vis des implications du criblage sur la construction des connaissances théoriques et pratiques autour du cancer. Nous approfondirons cette idée dans la section c).

¹TAKIMOTO C. *Anticancer drug development at the US National Cancer Institut*. Cancer Chemoter Pharmacol 52, 2003

²CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art. cité.

Avant cela, penchons nous sur l'étape la plus riche du NCCP: la sélection des molécules entrant dans le protocole de criblage.

Origines des molécules testées

Les médicaments de la liste de Frei avaient essentiellement trois sources. Certains, tels que l'aminoptérine, résultaient de l'intuition des scientifiques. D'autres, comme la moutarde azotée ou l'actinomycine D, provenaient de sources de circonstances comme le gaz moutarde ou les bactéries du sol, et avaient par chance été trouvées capable de tuer les cellules cancéreuses. D'autres encore, tels que le 6-MP, étaient issus d'un effort de criblage pour des médicaments ayant porté sur des milliers de molécules et dont une poignée avait été retenue¹

L'analyse de cette diversité des sources possibles de molécules à tester est d'importance pour notre problématique. Toute la dynamique du quadrant de Pasteur, et ses relations avec la science pure, se révèle en effet dans le *type de raisonnement* mené par les scientifiques pour proposer des molécules thérapeutiques. Dans un modèle strictement linéaire, les innovations viennent en premier lieu des savoirs fondamentaux en biologie du cancer. Autrement dit, connaissant les relations fonctionnelles modifiées par la tumorigenèse, il est possible d'en déduire un mode d'action thérapeutique. On aurait alors un raisonnement de type purement déductif: A entraîne B, il est donc raisonnable de poser que non-A atténue B. Dans l'optique d'un modèle linéaire en action, la connaissance *a priori* des règles contrôlant la progression du cancer donne ainsi des pistes de recherche pour un traitement efficace. Dans ce cadre, une recherche *autonome* sera à même de fournir des propositions de thérapie. Un exemple que l'on peut immédiatement donner est celui du développement des antimétabolites. Le principe de base est le suivant: la molécule *x* est importante pour la croissance cellulaire. Bloquer l'action de *x* peut donc permettre d'inhiber la prolifération, et, par conséquent, la survie des tumeurs. Le succès majeur obtenu par ce genre d'approche est cité par E.Frei:

Quand il a été découvert que la méthylation du cinquième carbone de l'uracile était essentielle pour la synthèse de l'ADN, des antimétabolites présentant une

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit. p. 199-200.

substitution sur ce carbone ont été synthétisés, dont le plus important a été le 5-fluorouracil¹

Une connaissance acquise par des biologistes fondamentalistes, travaillant *a priori* sans objectifs pratiques immédiats, a ici permis de mettre au point un traitement. Notons cependant que l'efficacité du 5-fluorouracil est très modérée, et n'est véritablement intéressante que si la molécule est utilisée dans des chimiothérapies couplées.

Des drogues modérément efficaces, telles que le 5-fluorouracil (...) peuvent améliorer la survie des patients lorsqu'elles sont utilisées en tant que traitement adjuvant²

Autrement dit, c'est le savoir du clinicien, acquis de manière totalement empirique, qui rendra pertinente l'utilisation de la molécule. A l'inverse de ces cas de *raisonnement déductif*, on peut supposer qu'une démarche ne cherchant pas à approfondir les causes devra faire usage de types plus variés de raisonnements. Pourquoi proposer une molécule plutôt qu'une autre si l'on ne peut s'appuyer sur l'étiologie des cancers? L'objectif est donc ici d'identifier quelques moteurs ayant guidé le choix des scientifiques. Une première méthode envisageable consiste à tester de manière totalement aléatoire un grand nombre de molécules. Si l'on en croit E.Frei, cette démarche a été majoritaire durant la première phase du NCCP:

De 1955 à 1975, plus de 40 000 molécules étaient sélectionnées chaque année pour le criblage, en grande partie sur une *base aléatoire* (random basis).

Cela correspond à la troisième source citée par S. Mukherjee. Concrètement, une bonne illustration de cette méthode est donnée par la recherche systématique de produits naturels actifs par l'équipe de C.Gordon Zubrod:

Zubrod avait un intérêt particulier pour les produits naturels, et établit un vaste programme de collecte de plantes et d'animaux marins (...) qui mena à la découverte des taxanes (en 1964) et des camptothécines (1966)³

Ce programme, correspondant à une recherche finalisée à l'extrême, a permis de trouver des agents efficaces, encore utilisés aujourd'hui^{4, 5}. D'autres types de raisonnement ont été

¹FREI E. *The National Cancer Chemotherapy Program*. art.cité., p. 601.

²CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art. cité., p.66

³*Idem*

⁴BODURKA, D. C. et al. *Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer*. J. Clin. Oncol. 21, 2003.

⁵NODA K. et al. *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung*

mobilisés dans les programmes de criblage. Notamment, le choix des scientifiques peut être guidé, non par des considérations théoriques, mais par le folklore populaire. C'est le cas de la *vinblastine*, dont les vertus anti-cancéreuses ont été mises à jour au début des années 1960. Voici comment Jonhson justifie l'intérêt originel des scientifiques pour *Vinca rosea*, dont sont extraites les molécules actives:

Cette plante est très populaire dans les médecines indigènes dans plusieurs parties du monde. Peckholt a décrit en 1910 son usage en infusion pour contrôler les hémorragies (...). En Inde, elle a été utilisée pour soigner le diabète. En Afrique du Sud, elle est utilisée comme hypoglycémique (...). La *réputation populaire de cette plante a stimulé des recherches* phytochimiques indépendamment par deux laboratoires¹.

C'est donc un savoir empirique amassé bien loin des laboratoires de recherche qui aiguille les scientifiques dans le choix des substances à tester. Le raisonnement est ici d'ordre *abductif*. Des observations de nature variées poussent à générer un hypothèse à tester. Les programmes de criblage s'appuient en fin sur un troisième type de démarche, basée sur des raisonnements *par analogie*. Notamment, tout le champ de la synthèse chimique de composés actifs rentre dans cette catégorie:

L'industrie pharmaceutique a été extrêmement impliquée dans la synthèse et le développement d'agents chimiothérapique, surtout dans le champ des analogues chimiques²

Un exemple parlant est celui des agents alkylants. La découverte de l'effet anti-tumoral du gaz moutarde a ouvert une phase de synthèse d'un grand nombre de substances chimiquement proches. Comme le note E.Frei:

Dix-mille agents alkylant ont été synthétisés dans l'objectif d'améliorer leurs effets anti-tumoral d'une part, et, d'autre part, de diminuer leur toxicité.

De la même manière, la découverte de l'effet oncolytique du cis-platine «a conduit au développement de vingts-cinq milles composés contenant des métaux lourds». Le raisonnement *par analogie* de structure a ainsi catalysé le criblage d'un grand nombre de substance présentant des variations plus ou moins marquées avec le composé de départ.

cancer. N. Engl. J. Med. 346 , 2002.

¹JONHSON I. The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agent. *Cancer Research*, 23,1963

²FREI E. *The National Cancer Chemotherapy Program*. art. cité., p.601

La deuxième source citée par Mukherjee s'applique à l'entrée de molécules dans le processus de criblage en dehors de toute recherche finalisée par la recherche de substances oncolytiques. L'exemple paradigmatique est celui du gaz moutarde. Il permet de montrer comment une observation fortuite, réalisée hors du cadre de la science académique, peut-être utilisée, *via* raisonnement abductif, dans la génération de nouveaux traitements. Un autre exemple entrant dans le même cadre concerne le détournement des programmes de criblages des antibiotiques au profit de la lutte contre le cancer:

Avec la démonstration que des antibiotiques hautement efficaces contre les maladies infectieuses étaient produits par des champignons du sol, ces derniers commencèrent à être criblés pour leur activité anti-tumorale¹

De cette manière, «plusieurs antibiotiques présentant des effets anti-tumoraux majeurs ont été identifiés». Citons notamment l'actynomicine D (1952). Dans ce cadre, n'importe quelle recherche peut donc potentiellement donner lieu à la découverte d'un agent cytotoxique efficace contre les tumeurs. La science pure peut donc également, *par accident*, participer à des trouvailles intéressantes. C'est le cas du cis-platine, découvert en 1965 par Barnett Rosenberg, un biophysicien étudiant l'influence du courant électrique sur le cycle bactérien:

Il mit au point un récipient au travers duquel il pouvait faire passer un courant en utilisant deux électrodes de platine. Lorsque Rosenberg mit le courant, il eût la surprise de voir que les bactéries cessaient de se diviser. Au départ, il proposa que le courant électrique était l'agent inhibant cette division. Puis il découvrit rapidement qu'en fait il n'était pas en cause. L'électrode de platine avait réagi avec le sel présent dans la solution pour générer une nouvelle molécule arrêtant la croissance. Cette molécule était le cis-platine²

Le produit, testé seul, avait une efficacité limitée. En 1974, il fut mêlé à un cocktail contenant de la bléomycine et de la vinblastine. Sous cette forme, il s'avéra remarquablement efficace, et fait partie des composés massivement utilisés aujourd'hui³. Là encore, c'est donc le savoir-faire du clinicien qui rend véritablement intéressante une découverte. Durant cette première période (1955-1975), il apparaît donc que le développement de thérapies anti-cancéreuses dépend du couplage étroit de deux étapes. La première consiste à choisir des molécules potentiellement intéressantes, puis à les cribler. L'étape de criblage est soumise à un protocole rigoureux et finalisé à l'extrême. La sélection première des substances fait appel

¹FREI E. *The National Cancer Chemotherapy Program*. art. cité., p.601

²MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit. p. 249

³<http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1002-CISPLATINE-MYLAN.html>

à une plus grande diversité de démarches. Nous en avons identifié trois principales. La première, la plus rare, consiste à se baser sur des connaissances de biologie fondamentale pour développer des médicaments interférant avec le cycle cellulaire. La deuxième consiste à rechercher des molécules actives sans utiliser aucune représentation biologiquement élaborée du cancer. Cette recherche peut se faire de manière totalement empirique, ou à l'aide de raisonnements *abductifs* ou *analogique*. Enfin, une troisième source de molécules oncolytiques est à prendre en compte. Des travaux de diverses natures ont pu fournir des substances actives, découvertes *par accident* dans le cours d'une démarche scientifiques quelconque. Le pont important est que le caractère finalisé ou non de la recherche ne change rien à l'affaire: une recherche parfaitement *finalisée* d'antibiotiques, ou une recherche *fondamentale* (au sens de Bush, c'est à dire menée par un scientifique n'ayant pas d'autre but que la découverte des lois de la nature) peuvent conduire toutes deux, de manière équivalentes, à des succès cliniques. *A priori*, il est en effet raisonnable de penser que si une molécule active doit être découverte *par hasard*, tout type de manipulation de substances chimiques peut fournir une observation cruciale. Empiriquement, la preuve de ce principe se trouve dans la diversité des expériences ayant mené à la découverte de thérapies innovantes, du gaz moutarde au cis-platine, en passant par les dérivés d'antibiotiques.

La deuxième étape clé contrôlant le développement de nouvelles chimiothérapies assoit le rôle de la clinique. Les substances découvertes étant rarement actives seules, la mise en place, entièrement empirique, de cocktails médicamenteux efficace est sous l'entière responsabilité des médecins. Dans les années 60 et 70, le rôle des cliniciens dans la détermination de protocoles de chimiothérapie utilisant au mieux les ressources chimiques à disposition fut prépondérant. Les années 1955-1975 ont donc été marquée par un couplage entre, d'une part, la recherche de molécules actives (faite, dans une écrasante majorité des cas, sans aucune représentation précise de l'étiologie de la maladie, et, de manière plus générale, du fonctionnement de la cellule vivante) et d'autre part, la mise au point de protocoles chimiothérapiques efficaces par les cliniciens. La recherche de molécules doit beaucoup à une recherche *très finalisée*, parfois inspirée d'observations réalisées dans d'autres domaines, très rarement stimulée par des connaissances concernant la biologie des cancers. Il s'agit donc d'une dynamique située quasi-exclusivement entre le niveau 1 et le niveau 2, ou, pour reprendre le formalisme de Stokes, entre le quadrant d'Edison et le quadrant de Pasteur. Notons également que, de manière intéressante, les formes de raisonnements analogiques (par exemple, les synthèses de composés alkylants à partir de la découverte du gaz moutarde)

garantissent la possibilité de créer de nouveaux traitements à partir d'anciens, sans passer par l'utilisation de connaissances fondamentales. Cette situation est à mettre en parallèle avec les observations de Wise, détaillées dans le chapitre 2, décrivant l'innovation comme un processus capable de créer une technologie nouvelle à partir d'une technologie ancienne. Pour Wise, cela offrait à la sphère technologique une certaine autonomie vis-à-vis de la science fondamentale. Dans notre cas, ce renouvellement des thérapies sans nouvelles découvertes est également un exemple de développement autonome de la médecine vis-à-vis de la biologie. Nous approfondirons cette idée dans les sections à venir. Enfin, notre analyse permet également de décrire la nature du lien existant, durant cette période, entre la science pure et la bio-médecine. Nous avons vu que la science fondamentale (au sens de Bush) pouvait intervenir dans la génération de nouveaux traitements, mais très rarement selon un modèle linéaire donnant la primauté à la construction de connaissances sur leurs applications.

La science pure partage avec la science appliquée le fait d'être un espace d'*observations* de phénomènes naturels. Toute situation mettant en contact une entité biologique (cellule animale, bactérie, organisme), une substance chimique, et un observateur est, *a priori*, également capable de générer une observation intéressante pour la lutte anti-cancéreuse. Cette remarque intuitive est confirmée par la diversité des sources de molécules actives, autres que le criblage finalisé. Le gaz moutarde, le cis-platine, les antibiotiques participent tous du même processus de découverte. Nous discuterons plus en détail cet argument, lié au concept de sérendipité, dans le dernier chapitre. Notons pour finir que de manière frappante, cette période a fourni la majorité des traitements utilisés aujourd'hui. Dans son bilan, fait en 2011, des progrès réalisés en matière de lutte anti-cancer, S.Mukherjee note en effet que la diminution notable de la mortalité du cancer actuellement observée est «la victoire d'une autre génération, les résultats des découvertes faites dans les années 1950 et 1960». Il ajoute: «les avancées conceptuelles centrales à l'origine des traitements pré-datent presque tous les travaux significatifs faits en biologie cellulaire du cancer¹».

Pour l'auteur, une nouvelle ère doit donc s'ouvrir, dans laquelle les connaissances fondamentales acquises depuis les années 70-80 pourraient être effectivement utilisées pour générer, de manière rationnelle (c'est à dire en suivant une démarche *déductive*, depuis la connaissance des lois de la biologie vers la détermination de cibles potentielles) des traitements. Dans l'optique de ce travail, il est donc intéressant de poursuivre cette analyse

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 249

historique, dans le but de comprendre les dynamiques à l'œuvre dans la mise en place de la théorie prédominante actuellement -la théorie génétique du cancer.

L'objectif de la section suivante est donc de montrer comment la biologie pure, la bio-médecine et la clinique ont *conjointement* permis l'éclosion d'une théorie explicative globale. Nous verrons également quelles dynamiques ont présidé et président à son développement théoriques et à ses applications thérapeutiques.

3) Émergence et développements de la théorie génétique du cancer

Alors que les tentatives pour améliorer les méthodes de découverte de nouveaux agents thérapeutiques étaient en cours dans les années 80, les approches moléculaires et cellulaires pour comprendre la biologie cellulaire découvraient des réseaux de régulation entièrement nouveaux contrôlant les activités cellulaires telles que la prolifération et la survie (...). Beaucoup de ces réseaux furent trouvés très altérés dans les cellules tumorales¹

La description que font les scientifiques de l'histoire récente de la cancérologie est très consensuelle. Les choses semblent entendues: pendant que le NCCP se débat pour trouver, à l'aveugle, de nouveaux traitements, la biologie *fondamentale* cherche à comprendre le fonctionnement de la cellule normale, et, par la suite, celui de la cellule tumorale. Comme prévu par Bush, ces informations gagnées *via* une recherche sans objectifs immédiats autre que la curiosité des scientifiques finissent par s'imposer comme principal moteur d'innovation, ce qui permet à Strebhart d'affirmer en 2008:

Les progrès exceptionnels de la biologie moléculaire et de la génétique ont généré un développement énorme de drogues anti-tumorales²

Il existe donc, clairement, une tendance à décrire les avances réalisées durant la seconde moitié du XX^{ème} siècle comme un exemple paradigmatique de la pertinence du modèle linéaire. La biologie fondamentale progresse, à son rythme, de manière totalement autonome et désintéressée; lorsque la connaissance du vivant est suffisante pour en caractériser les dysfonctionnements, un modèle explicatif du cancer émerge. Ce dernier permet alors de générer des traitements efficaces. L'objectif de cette section est d'analyser la justesse de cette description. Pour cela, nous allons analyser les apports respectifs de la biologie fondamentale,

¹CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art. cité. p.68

²STREBHART K. *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress*. Nature Review Cancer, Vol. 8, 2008

de l'activité des niveaux 1 et 2 (pratique clinique, protocoles de criblages, épidémiologie), et de la recherche finalisée mise en place dans le cadre de la «Guerre au Cancer» (*War on Cancer*) impulsée par le Président Nixon, dans la construction et les premiers développements de la théorie génétique du cancer (1970-2000).

a) Les apports de la biologie fondamentale

Les progrès considérables atteints dans la compréhension des mécanismes de base assurant le fonctionnement des cellules vivantes durant le XXème sont bien connus. Des historiens des sciences tel que Michel Morange les ont décrit de manière exhaustive, en les liant à la construction de la *biologie moléculaire*¹. Sans rentrer dans le détail, l'objectif de cette section est de présenter rapidement les apports du versant le plus fondamental de la biologie - correspondant, au moins en première approximation, au quadrant de Bohr dans le formalisme de Stokes.

La théorie chromosomique de l'hérédité

La question de l'évolution des espèces a stimulé un grand nombre d'études portant sur les mécanismes de l'hérédité. Hugo de Vries (1848 – 1935) a ainsi proposé une *théorie de la mutation*² expliquant la genèse de nouvelles espèces par la survenue d'une variation de grande ampleur, qu'il nomme *mutation*. Il ne propose cependant aucun support pour ces modifications. Il faut attendre Morgan (1866 – 1945) et ses travaux sur la mouche du vinaigre pour voir apparaître la théorie chromosomique de l'hérédité. Ses études portant sur des croisements de mouches présentant différents types de caractères mutants (couleur des yeux, taille des ailes) le conduisent en effet à établir le chromosome comme support physique du gène, ce dernier étant une entité dirigeant la mise en place d'un phénotype donné³. Par la suite, les travaux de Müller permettent d'induire des mutations dans les gènes par exposition aux rayons X⁴. Le gène devient alors définitivement le support de l'hérédité, et des mutations générant la variabilité inter et intra-spécifique.

¹MORANGE M. *Histoire de la biologie moléculaire*. La Découverte/Poche, 2003

²DE VRIES H. *La théorie de la mutation*, 1903

³MORGAN, T.H. *The origin of five mutations in eye color in Drosophila and their mode of inheritance*, Science 33, 1911

⁴MULLER, H.J. *Artificial transmutation of the gene*. Science, 66, 1927

Génétique et métabolisme

Les travaux de Beadle (1903 – 1989), consacrés au contrôle génétique des réactions métaboliques, ont permis d'établir la relation liant les gènes et les enzymes. En étudiant, chez les mouches et les champignons, la transmission des anomalies du métabolisme, ils proposent que chaque enzyme est codé par un gène. Les protéines viennent donc combler la lacune qui existait entre le *gène* et le *caractère*.

La structure de l'ADN

La première moitié du XX^{ème} siècle est marqué par la progressive mise en évidence de la nature chimique de l'ADN (quatre bases azotées), et de son rôle dans la transmission de l'information génétique. Les contributions de Griffith, Avery et Chargaff ont permis de déterminer la composition de la macro-molécule, et de formuler de premières hypothèses quant à sa fonction. A la fin des années 40, les physiciens Max Delbrück et Salvador Luria, ainsi que le biologiste Alfred Hershey ont pu montrer que l'ADN était le *porteur de l'information génétique*. Finalement, la structure physique de l'ADN (une double hélice, dont les bases pointent à l'extérieur) est déterminée en 1953 par Watson et Crick¹. Dans la foulée, les deux futurs prix Nobel tirent plusieurs conséquences spéculatives de la structure qu'ils viennent de mettre au jour. Notamment, ils prévoient que la réplication de l'ADN doit passer par l'ouverture et le dépliement de la double hélice². Puis, Meselson et Stahl (1958) mettent en évidence la semi-conservativité de la duplication³, ouvrant la voie aux travaux de Cairn visualisant le mode de réplication de la molécule par ouverture de la double hélice au niveau des *yeux de réplication* (1963)⁴.

Bilan

Ce rapide panorama des avancées réalisées entre 1930 et 1963 en *biologie fondamentale* permet de dresser le bilan des connaissances générales sur le fonctionnement du vivant - acquises via une science *pure* autonome- dont disposent les scientifiques au début des années 1970. Le support de l'information génétique est l'ADN, qui se réplique par ouverture de la double hélice au début de chaque cycle cellulaire. Cet ADN porte des gènes, responsables des

¹WATSON J. & CRICK F. *A structure for desoxyribose nucleic acid*. Nature, 171, 1953

²WATSON J. & CRICK F. *Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid*. Nature 171, 1953

³MESELSON M. and STAHL, F.W. *The Replication of DNA in Escherichia coli*, PNAS, 44, 1958

⁴CAIRNS J. *The bacterial chromosome and its manner of replication as seen by autoradiography*. Journal of molecular biology 6, 1963.

caractères observables. Les protéines en général, et les enzymes en particulier, sont synthétisées à partir des gènes présents sur les chromosomes. De ce fait, des *mutations* touchant la molécule d'ADN peut avoir des répercussions sur la fonctionnalité des protéines, et faire émerger, à l'échelle de l'organisme, de nouveaux caractères.

b) Les apports de la clinique et des premiers programmes de criblage

Les carcinogènes

En 1775, un chirurgien du St. Bartolomew's Hospital nommé Percival Pott remarqua une forte augmentation de tumeurs du scrotum dans son service. Il nota qu'ils avaient tous des traits communs. Ses patients étaient presque tous des petits ramoneurs, pauvres, des orphelins ayant appris à passer dans les cheminées pour les nettoyer (...). Il remarqua que les enfants passaient des heures avec le corps au contact de la crasse et des cendres. Il nota que de minuscules particules invisibles de suie étaient logées sous la peau pendant des jours (...). Après analyse de ces observations, Pott finit par soupçonner la suie qui s'installait chroniquement dans la peau d'être la cause la plus probable du cancer¹

Clairement, Pott mettait ainsi en évidence le rôle de substances étrangères dans le déclenchement des cancers. Plus tard, le même genre d'observations sera réalisé suite à l'usage médical des rayons X. Ces derniers, s'ils se sont révélés être de puissants agents thérapeutiques, ont également provoqué, à forte dose, des cancers fatals. La leucémie radio-induite de Marie Curie en est l'exemple le plus célèbre. Encore une fois, un agent externe à l'organisme se trouve manifestement impliqué dans la tumorigénèse. Un troisième exemple célèbre est celui de la fumée de cigarette. L'observation clinique d'une brutale augmentation des cas de cancers du poumon dans les années 50 (multiplié par 15 en deux décennies)² a en effet conduit à interroger les liens entre le tabagisme et cette pathologie. L'étude pionnière en la matière, celle de Richard Doll et Bradford Hill, parut en 1956 et démontra de manière flagrante l'implication du tabac dans le développement des cancers du poumon. Parallèlement, des études menées sur des souris prouvèrent que le goudron présent dans les cigarettes était le principal agent responsable de l'apparition des tumeurs. De manière intéressante, la recherche de liens entre cancer et tabagisme a également conduit un anatomopathologiste, Oscar Auerbach, à observer les caractéristiques de plusieurs milliers de

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 290

²*Ibid.*, p. 295

poumons normaux ou cancéreux. Cela lui permis d'observer que le goudron déposé sur les bronches conditionnait l'apparition progressive de

cellules atypiques, avec des noyaux irréguliers ou foncés. Chez une fraction plus petite de patients, ces cellules atypiques montraient les modifications cytologiques propres au cancer, avec des noyaux boursoufflés, se divisant souvent furieusement¹.

Un lien est donc clairement établi entre le contact avec un agent cancérigène et la perte de contrôle de la prolifération cellulaire, passant par des modifications de la structure nucléaire.

Hérédité et cancer

Les cliniciens ont observé, depuis longtemps, la présence d'un facteur héréditaire clair dans certains types de cancers. Le cas le plus spectaculaire est celui du Rétinoblastome. En 1872, un médecin de Rio nommé Gouvêa traita un jeune garçon pour une forme rare de cancer de l'œil, appelé rétinoblastome. L'enfant survécut, se maria, eut plusieurs enfants dont deux filles qui développèrent toutes les deux le rétinoblastome aux deux yeux². De manière frappante, des facteurs hérités pouvaient donc également générer le cancer. De simples observations cliniques fournirent donc cette conclusion paradoxale, qui sera cruciale dans la genèse de la théorie génétique du cancer: la maladie peut être liée à un facteur interne, ou à l'environnement.

L'apport des programmes de criblage

La découverte de molécules actives *via* les programmes de criblage a rapidement posé un grand nombre de questions. L'une d'entre elles porte sur la sensibilité des cellules tumorales aux molécules cytotoxiques, plus grande que celles de cellules normales:

Le principe était établi que les tumeurs sont plus sensibles aux toxines que les tissus normaux, bien que les raisons en soient inconnues³

Cette idée recoupe exactement *la loi de radiosensibilité des cellules tumorales* mise au jour par Bergonié en 1905. Ces observations, menées par des cliniciens ou au sein du quadrat de Pasteur, permettent donc de dégager une caractéristique majeure des cellules cancéreuses.

¹*Ibid*, p. 313

²*Ibid*, p.411

³CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art. cité, p.66

Cela ouvre également une voie de recherche fondamentale, dont l'objectif est de comprendre le lien existant entre la sensibilité et le caractère prolifératif. Concrètement, l'identification des premières molécules thérapeutiques a engendré un mouvement de recherche visant à en déterminer le mécanisme d'action. L'effort le plus remarquable en ce sens concerne les études faites sur les effets de la substance utilisée par Farber, le methotrexate. Cette molécule étant un analogue du folate, le groupe de Michael Osborn étudia en détail le métabolisme de l'acide folique, et notamment les enzymes avec lesquelles il interagit. En suivant cette méthodologie, ils finirent par isoler la DHFR (dihydrofolate reductase), et montrèrent que le produit de Farber inhibe cette enzyme¹. Dans le même temps, ils étudièrent les réactions impliquant le folate et la DHFR, et mirent en évidence que l'enzyme et son substrat étaient intégrés dans le processus de synthèse des bases de l'ADN². La DHFR est donc indispensable à la réplication de la macromolécule. Plus tard (1983), l'équipe de Joseph Bertino étendit cette connaissance du mécanisme d'action du methotrexate en détaillant les phénomènes moléculaires à l'œuvre:

L'action du methotrexate dépend d'un transport actif à l'intérieur des cellules via un transporteur, le RFT-1, de sa conversion en un polyglutamate, et de sa liaison à DHFR, ce qui amène à l'inhibition de la synthèse des bases azotées³

Cette recherche mena donc, d'une part, à la découverte de nouveaux types de transporteurs (RT-1) et de réactions enzymatiques⁴, donc à l'amélioration de notre connaissance globale du fonctionnement cellulaire. Dans le cadre de la lutte contre le cancer, elle conduisit également à «notre compréhension actuelle du principe de la chimiothérapie⁵». D'autre part, la chaîne d'événements moléculaire responsable de l'inhibition de la DHFR permet de comprendre la notion de *résistance*: si l'une des étapes est modifiée dans la cellule tumorale, la drogue n'agira pas. En combinant le savoir acquis sur le phénomène de mutations affectant la fonctionnalité des protéines aux observations sur le methotrexate, l'équipe de Chabner a pu ainsi construire un modèle valide décrivant les mécanismes de résistance aux drogues⁶ administrées en chimiothérapie. Ce cas est intéressant dans le cadre de notre étude. Il montre comment la réponse à une question précise posée par les besoins immédiats de la clinique

¹OSBORN M et al. *Inhibition of dihydrofolic reductase by aminopterin and amethopterin*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97, 1958.

²OSBORN M. et al *Enzymatic reduction of dihydrofolic acid*. J. Biol. Chem. 233, 1958.

³CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art.cité., p.66

⁴JOLIVET J. *The pharmacology and clinical use of methotrexate*. N. Engl. J. Med. 309, 1983.

⁵CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art.cité.

⁶CURT GA. et al. *Drug resistance in cancer*. Cancer Treat. Rep. 68, 1984.

(Pourquoi le methotrexate bloque t-il la division des cellules tumorales?) passe par la construction d'une connaissance fondamentale (chaîne de synthèse des bases azotées, transporteurs membranaires). Cet exemple est conceptuellement très proche de celui donné par Wilholt, concernant la GMR, présenté dans le chapitre précédent. La pratique médicale dégage un certain nombre d'observations concernant l'effet du methotrexate sur les cellules tumorales. Afin d'optimiser son utilisation -et notamment pour tenter d'éviter l'apparition de résistances-, un groupe de scientifiques décide d'en élucider les mécanismes d'action. Se faisant, ils construisent une *connaissance globale* sur le fonctionnement de la cellule saine. Ils génèrent également une connaissance utile pour le développement de molécules oncolytiques, en donnant un sens moléculaire à la notion de résistance. Enfin, l'élucidation du mode d'action de la molécule de Farber donne de précieuses indications guidant la détermination des mécanismes responsables de l'activité cytotoxique d'autres dogues.

Durant les années 1960, les médecins ayant mis en évidence le potentiel thérapeutique des moutardes azotées recherchèrent ainsi la preuve d'une possible interaction des agents alkylant sur l'ADN. Rapidement, ils mirent en évidence la possibilité d'une liaison directe entre la macromolécule et l'agent thérapeutique¹. Ils énoncèrent alors l'idée selon laquelle les torsions induites dans l'ADN empêchaient sa réplication. Ils enrichissent ainsi la notion de *contraintes topologiques* du phénomène de duplication de l'information génétique, en mettant en évidence des cas où la géométrie de l'ADN empêche la machinerie enzymatique de catalyser sa synthèse. D'autre part, l'élucidation du mécanisme d'action des agents alkylant permet de comprendre l'observation selon laquelle «il existe une distance optimale [entre les deux groupes possédant une activité alkylante] en-deçà et au-delà de laquelle la liaison à l'ADN chute rapidement²». On retrouve donc un cas où la pratique thérapeutique soulève une question, résolue au sein du quadrant de Pasteur; cette résolution produit une connaissance fondamentale, qui est réinjectée dans l'amélioration des techniques thérapeutiques. Cette dynamique fournit donc une certaine *indépendance* de la médecine clinique vis-à-vis de la science fondamentale, étant donné que les questions générées au sein du quadrant d'Edison fixent elle-même les voies de recherche en vue de leur amélioration. Cette boucle permet ainsi de créer de nouvelles thérapies à partir d'anciennes.

La recherche empirique d'agents chimiothérapeutiques a donc été un puissant facteur de découvertes fondamentales. En tentant d'affiner la connaissance des mécanismes d'action des

¹SCOTT R. *Cancer Chemotherapy-The First Twenty-five Years*. British Medical Journal , 1970

²*Idem*

drogues oncolytiques, les médecins et scientifiques impliqués dans les programmes de criblage ont généré un savoir global sur le vivant. Ce savoir, construit au sein du quadrant de Pasteur, a ensuite pu être réinjecté dans la pratique clinique.

c) La Guerre au cancer du président Nixon

Impatient, agressif, déterminé, le président Richard Milhous Nixon penchait intrinsèquement pour des projets impatients, agressifs et déterminés. La notion de science comme d'une quête ouverte d'obscures vérités l'ennuyait et l'embrouillait (...). Il ne voyait pas d'un œil particulièrement bienveillant le financement d'une science sans objectifs clairs (...). Ce dont les scientifiques avaient besoin, ce n'était pas d'une *frontière sans limite* (à la Vannevar Bush) mais une discipline avec des frontières pragmatiques et des limites bien définies¹

Lorsque Nixon signa, en 1971, le National Cancer Act, il s'engagea à débloquer 1,5 milliards de dollars en trois ans pour financer la lutte contre le cancer. Cet argent, loin d'être distribué aux laboratoires pour mener une recherche autonome, allait être orienté vers des projets fortement coordonnés et finalisés. En premier lieu, les sommes versées permirent de financer le criblage de molécules cytotoxique par le NCCP. Notamment, elles facilitèrent les nombreux essais cliniques que réclame la chimiothérapie couplée. Parallèlement à cela, le National Cancer Act prévoyait de contribuer fortement à un programme de recherche finalisée, le Special Virus Cancer Programm. Ce programme, visant à rechercher les virus censés causer le cancer chez l'homme, tire son origine de découvertes faites dans la première moitié du XXème siècle. Suite à la découverte fortuite par Rous, en 1910, d'un cancer aviaire causé par un virus, de nombreux virus furent recherchés dans différents types de tumeurs, menant à l'identification des papillomavirus, de cas de leucémies virales chez la souris, et, surtout, en 1958, d'une leucémie virale humaine (syndrome de Burkitt). Rapidement, le NCI met sur pied le Special Virus Cancer Programm, qui devint le fer de lance de la recherche contre le cancer:

Dans la décennie 1960-1970, le programme engloutit 10% du budget du NCI (au contraire, le programme Nutrition et Cancer recevait un vingtième de cela)².

La recherche de traces de virus dans les cancers humains asphixia rapidement les autres voies d'investigation -le reste de l'argent du NCI étant utilisé pour les programmes de criblage, très coûteux. En toute autonomie, les scientifiques décidant de la répartition du budget alloué

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 225

²MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.215

au NCI ont donc drastiquement réduit la diversité des pistes de recherche suivies, et mis en place un programme très finalisé, basé sur l'analyse des tumeurs afin d'y déceler des virus. Le National Cancer Act ajoute à ce programme une touche officielle, en apportant un soutien gouvernemental spécifiquement dédié à ce projet. Clairement, ce type de recherche -inspirée par l'usage, avec un objectif clair- appartient au quadrant de Pasteur. Quels en ont été les résultats?

La chasse au virus menée par le NCI tout d'abord, puis par la National Cancer Act, produisit un grand nombre de résultats inattendus. Dans les années 1960 tout d'abord, l'étude du virus du sarcome de Rous enrichit considérablement la connaissance du mécanisme de réplication des virus. Notamment, Temin démontra, en 1970, que certains virus sont capables de transformer leur ARN en ADN -ADN qui sera ensuite intégré au génome de la cellule hôte. Cette découverte fondamentale, qui contredisait un des dogmes centraux de la biologie moléculaire (l'unidirectionnalité de l'information génétique), fut immédiatement réutilisée dans la chasse aux virus tumoraux: désormais, les scientifiques cherchèrent frénétiquement des virus à ARN -du type sarcome de Rous- dans les cancers. Rapidement, leur absence généralisée s'imposa. Au début des années 70, les programmes de recherche des virus du cancer avait donc permis de conclure que les virus pouvaient causer le cancer en intégrant leur génome dans celui de la cellule hôte, mais que ce mécanisme était loin d'être le seul. Puisque la majorité des cancers n'avaient pas besoin de virus pour se développer, la théorie virale n'était pas suffisante.

d) La naissance de la théorie génétique du cancer

Une théorie commença à se dégager de ces résultats, une théorie si magnifique et si puissante qu'elle allait expliquer d'un coup des décennies d'observations éparées¹.

La théorie qui émergea au début des années 1970 contient tous les éléments de la théorie actuellement majoritaire, faisant du cancer une maladie génétique. L'idée de base se retrouve explicitée sous la forme suivante dans le site de l'INSERM:

Le cancer est une maladie du génome : il a toujours pour origine une mutation génétique héritée ou induite par l'environnement. L'ADN de la cellule est son capital génétique, logé dans le noyau et les mitochondries. Dans un premier temps, il subit une mutation par exposition répétée à un agent carcinogène de l'environnement (virus, irradiation) ou du mode de vie (tabac, alcool, alimentation, exposition au

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 225

soleil...). Ce peut être aussi le cas lorsqu'une personne présente une mutation d'un ou plusieurs gènes la prédisposant à un cancer donné¹

En formulant cette théorie au milieu des années 1970, Temin réussit le coup de force de synthétiser un grand nombre d'observations disparates en une hypothèse explicative unique. On retrouve ici le rôle de l'*abduction* dans la genèse des découvertes médicales. Tout comme la théorie bactérienne des ulcères², la théorie génétique du cancer est née de la synthèse d'une mosaïque de données empiriques et de connaissances générales. Pour formuler cette théorie, Temin a dû forger un nouveau concept: celui d'*oncogène*, ou gène causant le cancer. Dans le cas du sarcome de Rous, l'*oncogène* est le gène porté par l'ADN viral, inséré dans le génome de la cellule hôte. L'idée est donc que des gènes pouvant causer le cancer sont présents à l'intérieur du génome (ils sont nommés alors proto-oncogène), et que leur modification par mutation est un événement précurseur de la tumorigenèse.

Cette théorie de la carcinogenèse était la première à être aussi globale et aussi convaincante. Elle expliquait comment les rayons, la suie, la fumée de cigarette, sources de lésions diverses et apparemment sans rapport, pouvait déclencher le cancer par la mutation, et donc l'activation, de proto-oncogènes au sein de la cellule³

L'intérêt de notre analyse historique est de fournir un schéma précis de la provenance des différentes informations ayant servi à générer la théorie génétique du cancer. La figure 1 récapitule les apports respectifs, dans la genèse de la théorie génétique, de la recherche pure - au sens de Bush, c'est à dire menée principalement par la curiosité-, de la recherche menée au sein du quadrant de Pasteur, et de la pratique clinique.

¹<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-les-mecanismes>

²THAGARD Paul, *Patterns of medical discovery*, in *Philosophy of Medicine*, op.cit., 187

³MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 430

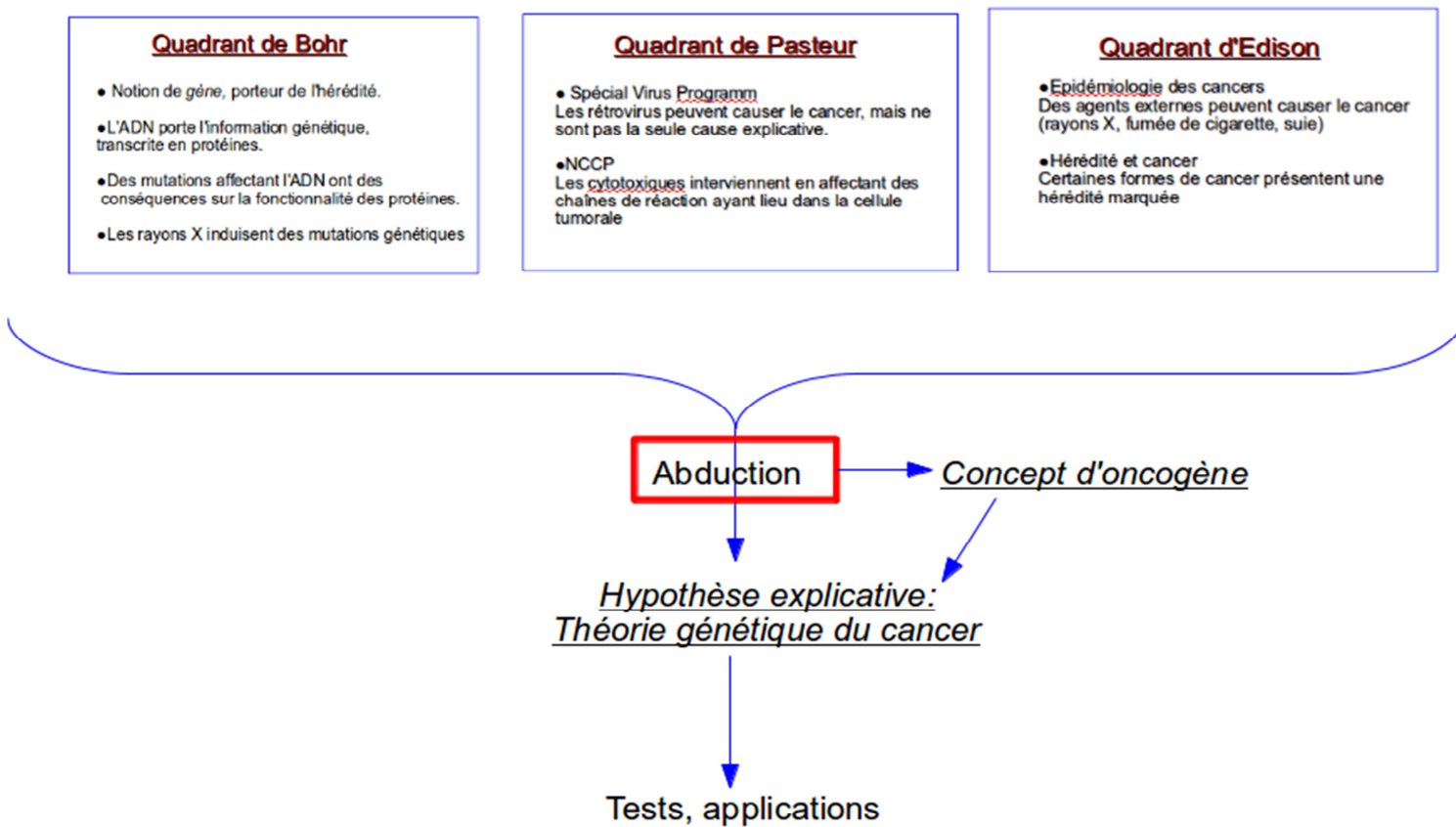


Figure 1. Apport de chacun des trois quadrants définis par Stokes dans la genèse de la théorie génétique du cancer

Chaque quadrant apporte des informations cruciales, venant nourrir le raisonnement abductif qui permet de formuler la théorie génétique des cancers. Cette première présentation, *statique*, permet de formuler une première conclusion quant à l'utilité des trois types de recherche dans la mise au point d'une théorie générale du cancer. Les quadrants définis par Stokes sont, dans le cas de la lutte contre le cancer, remarquablement complémentaires, et participent à la *découverte* selon une dynamique proche de celle définie par Paul Thagard.

Une fois l'hypothèse formulée, il reste à la valider l'enrichir, et à l'appliquer à de nouveaux traitements. La suite de ce travail sera donc consacrée à l'étude des relations entre les «quadrants» au cours des décennies 1980-2000. Nous mettrons notamment en valeur le rôle moteur de la recherche *inspirée par l'usage* dans la construction des connaissances fondamentale, et dans la genèse de traitements innovant. Nous montrerons également que la

science académique autonome n'a pas développé, dans cette période de temps, une grande diversité de voies d'investigation, tendant à suivre un modèle de construction des connaissances très similaire à celui développé par des formes plus finalisées de la science.

d) Validation, développement et applications de la théorie génétique du cancer

Dans la décennie entre 1983 et 1993, une série d'autres oncogènes furent rapidement identifiés dans les cancers humains, avec *myc*, *neu*, *fos*, *ret*, *akt* pour les oncogènes et *p53*, *VHL*, *APC* pour les anti-oncogènes (...). La théorie de Varnus et Bishop fut reconnue comme vraie pour de nombreuses formes de cancer¹

La méthode de validation de la théorie génétique du cancer -identifier des gènes mutés dans les cellules tumorales- fut appliquée, de manière systématique, au cours des années 80. Le cadre conceptuel défini par ce qu'on appellera, désormais, la *théorie des mutations somatiques* (SMT) fournit un programme de recherche immense pour la biologie fondamentale. Pour comprendre le cancer, il s'agit de trouver les gènes mutés dans chaque type de tumeur, et d'étudier le rôle des protéines en question dans la cellule. La clé de la lutte contre le cancer devient, ainsi, le décodage des voies de signalisation moléculaire.

Au début de la *chasse aux oncogènes* des années 1980, l'équipe de Weinberg isola le gène *Neu*. Ce dernier, présent dans une tumeur de rat nommé neuroblastome, code pour un antigène présent à la surface des cellules tumorales². Connaissant la fonction du gène *Neu*, et possédant même un anticorps dirigé contre l'antigène correspondant, l'équipe de Weinberg voyait s'ouvrir devant elle un boulevard d'applications thérapeutiques. Mais l'expérience ne fut pas réalisée:

Bien que la découverte fût publiée dans une revue de haut rang [*Cell*], peu de chercheurs notèrent qu'ils avaient peut-être à leur portée un médicament contre le cancer. Même Weinberg, pris dans le tourbillon des nouveaux oncogènes et obsédé par la biologie fondamentale du cancer, oublia simplement de faire l'expérience³.

La recherche d'oncogènes a donc fortement orienté la science académique, qui s'est lancée massivement dans une direction d'investigation consensuelle. D'autre part, la volonté de déchiffrer le plus complètement possible l'étiologie du cancer inhibe clairement, dans cet exemple, la possibilité de mettre en place de nouveaux traitements dans le cadre de la

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 449

²CHARON et al. *Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat Neuroblastoma*. *Cell*, 28, 1982

³MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 483

recherche académique. Parallèlement, une entreprise de biotechnologie, Genentech, menait le même type de recherche que Weinberg. En 1984, elle découvrit l'homologue humain du gène *Neu*. Cette découverte, en tout point identique à celle réalisée deux ans plus tôt par un laboratoire du monde académique, allait cette fois avoir des implications considérables:

Un gène sous un autre gène reste le même gène, mais quelque chose de crucial avait bougé dans l'histoire de *neu*. Le gène de Weinberg avait été découvert dans un laboratoire académique (...). *Her-2*, au contraire, fut découvert sur le campus de la société de biotechnologie Genentech. La différence de lieu, et donc d'objectif, allait radicalement changer le sort de ce gène. Pour Weinberg, *neu* avait représenté un moyen de comprendre la biologie fondamentale du neuroblastome. Pour Genentech, *Her-2* représentait un moyen de développer un nouveau médicament¹

Les efforts de la société Genentech ont abouti, en à peine trois ans, à un nouveau médicament, l'Herceptin, redoutablement efficace contre certaines formes de cancer du sein. Cet exemple est éloquent. Il montre, d'une part, comment une science académique autonome, et un laboratoire de recherche privé peuvent converger vers un même résultat de biologie fondamentale. La science *inspirée par l'usage* est donc porteuse d'une véritable valeur épistémique, puisqu'elle permet de dégager des connaissances fondamentales. D'autre part, la supériorité *pragmatique* de la recherche menée à Genentech est manifeste. Une découverte classée sans suite dans le laboratoire de Weinberg est immédiatement utilisée par Genentech pour mettre sur pied un traitement novateur et efficace.

D'autres exemples illustrant le dynamisme de la recherche *inspirée par l'usage* peuvent être donnés. La genèse du Glivec, soignant bien, aujourd'hui, les Leucémies Myéloïdes Chroniques (LMC). La découverte de la molécule active est en tout point similaire aux démarches empiriques déjà rencontrées dans le cadre de la radiothérapie et du NCCP:

Après avoir testé des millions de molécules, ils découvrirent un produit qui (...) pouvait se loger dans le sillon d'une kinase et inhiber sa fonction enzymatique (...). Matter et Lydon pouvaient donc faire des dizaines de variantes de cette molécule et déterminer si elle pouvait mieux se lier à certaines kinases qu'à d'autres (...). Au début des années 1990, cette adaptation avait permis de créer des dizaines de molécules structurellement apparentées à l'inhibiteur de kinase d'origine²

¹*Ibid*, p. 485

²MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p.508.

Le futur Glivec était l'une de ces molécules. Outre le bénéfice pratique de ce genre de démarche, cette dernière recèle un véritable intérêt épistémique. Pour s'en convaincre, retournons quelques instants vers les programmes de criblage du NCI.

Nous avons vu, avec l'exemple du methotrexate, que l'analyse *a posteriori* des mécanismes moléculaire d'action des drogues découvertes empiriquement avait le double intérêt d'enrichir la connaissance fondamentale des voies de signalisation cellulaire, et d'améliorer immédiatement l'efficacité des drogues. Cette observation gagne encore en pertinence dans les années 80, avec la modernisation des programmes de criblage. A partir des années 1980, le NCI a en effet adopté un protocole de test comportant 60 lignées cellulaires, mises en contact avec les molécules à cribler¹. Afin de tirer au maximum partie de ces nouvelles conditions expérimentales, un algorithme nommé COMPARE a été développé. Son principe est le suivant. Des molécules dont on connaît le mécanisme d'action sont testées sur ce groupe de 60 lignées cellulaires, et leur *patron de toxicité* défini (c'est à dire le groupe de cellules sur lequel elles ont un impact). Un lien peut donc être fait entre l'effet observé sur les lignées cellulaires, et le mécanisme d'action. De cette manière, «des hypothèses peuvent être formulées à propos des mécanismes potentiels d'action de nouvelles drogues en utilisant les données récoltées sur les 60 lignées cellulaires²». Inversement, une nouvelle substance qui présenterait un patron de toxicité entièrement nouveau sera suspectée d'interagir avec une autre voie de signalisation. Cette dernière sera élucidée afin d'enrichir l'algorithme, augmentant ainsi le savoir biologique général. Suivant la même logique, la notion de *patron de toxicité* implique également de construire une base de données regroupant les signatures moléculaire induisant différents types de résistance aux drogues. Cela permet en effet de prévoir des combinaisons de chimiothérapie efficaces pour chaque lignée de cellules tumorales.

Clairement, la mise en place d'une recherche finalisée, visant à la découverte de molécules actives, induit nécessairement des méthodologies produisant tout à la fois une *connaissance fondamentale* et une *connaissance immédiatement exploitable*. Le protocole des 60 lignées cellulaires est, à ce titre, remarquable. D'une part, il maximise l'efficacité de la recherche empirique de molécules actives. De manière totalement autonome vis-à-vis de la science fondamentale, cette recherche finalisée peut donc, en permanence, «identifier de nouvelles

¹CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art.cité.

²TAKIMITO CH. *Anticancer drug development at the US National Cancer Institut*, art.cité.

molécules ciblées pour de futures développements cliniques¹». D'autre part, il construit régulièrement du *savoir fondamental* sur les voies de signalisation cellulaire.

Cette section nous a donc permis de mettre en évidence certaines caractéristique intéressantes de la recherche académique en biologie d'une part, et de la recherche *inspirée par l'usage* d'autre part. Avant toute chose, rappelons que le formalisme choisi pour interpréter les données historiques pousse à considérer l'existence d'une science *pure*, correspondant à la science *fondamentale* définie par Bush et au *quadrant de Bohr* décrit par Stokes. Cette science diffère de celle menée au sein du *quadrant de Pasteur* en ce qu'elle n'est pas (ou est moins) guidée par des objectifs immédiats. En cela, elle a une forme certaine d'*autonomie* au sens de Bush, c'est à dire vis-à-vis des besoins précis de la population. Le but de ce travail n'étant pas, en premier lieu, de discuter du bien-fondé de cette séparation, nous considérons que la recherche menée au sein des universités (américaines comme européennes), consacrée à l'étude du vivant, sain et pathologique, et donnant lieu à des publications dans des revues internationales de *science fondamentale* (Nature, Cell, Science....), est le meilleur modèle à disposition pour le quadrant de Bohr. Ce type de science est alors opposé à la recherche *finalisée* menée dans le cadre du NCCP ou des laboratoires de biotechnologie.

Dans ce cadre, nous avons pu mettre au jour des similitudes de résultats obtenus par chacun de ces types de recherche. La recherche fondamentale en cancérologie -ayant pour objectif d'élucider l'étiologie de la maladie- comme la recherche finalisée tendent toutes deux à élucider les voies de signalisation cellulaire. Dans l'optique de la théorie génétique du cancer, les entreprises de biotechnologie et les programmes du NCI semblent même mieux armés pour mener à bien cette recherche, étant donné qu'ils fournissent tout à la fois un *savoir fondamental* et des *thérapies innovantes*. Dès lors, la recherche pharmaceutique contribue fortement au développement de la théorie génétique:

Au début des années 1990, l'explosion du nombre de cibles potentielles a transformé le développement des drogues d'un effort de recherche à budget limité, financé par l'État, à une industrie de grande échelle pesant plusieurs millions de dollars²

Cependant, il est légitime de se demander si la biologie fondamentale dans son ensemble est concernée par cet état de fait. N'y a-t'il aucun domaine de la science pure apportant une réelle plus-value au travail réalisé dans le quadrant de Pasteur? Nous avons vu, en effet, qu'une des

¹TAKIMITO CH. *Anticancer drug development at the US National Cancer Institut*, art.cité.

²CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art.cité., p.67

vertus, citée notamment par les scientifiques eux-mêmes, d'une science non finalisée est la diversité des pistes d'investigation qu'elle est susceptible d'engendrer. Dans cette optique, l'utilisation de la théorie génétique, et le haut degré de finalisation qui en découle, serait une caractéristique typique de la science appliquée. Cette dernière, sans creuser d'autres voies de recherche, construirait des thérapies nouvelles tout en étant incapable de renouveler les théories en cours. Les équipes travaillant au sein de la science *pure* auraient, elles, la capacité de diversifier continûment les pistes explorées. Ce postulat est-il vérifié dans le domaine de la lutte contre le cancer?

e) Science académique et diversité épistémique

On l'a vu, la mise en place de la théorie génétique du cancer a mis sur le devant de la scène les méthodes de biologie moléculaire. La génétique prend alors une place prépondérante, et éclipse totalement les autres approches. Cette mainmise de la biologie moléculaire du gène est bien connu, et amplement commentée. Les formes prises par la critique de la SMT seront étudiées plus en détail dans le chapitre 5. L'ouvrage de J-J. Kupiec, *Ni Dieu, Ni gènes*¹, et celui de Evelyn Fox Keller, *The century of the Gene*² constituent deux travaux de référence mettant en cause le monolithisme de la biologie moderne, centrée sur le gène et la notion d'*information génétique*. Pour bien comprendre l'enjeu du débat, les études de Soto et Sonnenschein sur l'histoire de la SMT sont éclairantes. Ces deux auteurs ont publié, en 1999, un livre dans lequel ils proposent une théorie alternative à la SMT³. Confrontés au manque de réaction de la communauté scientifique, les deux auteurs se sont lancés, depuis dix ans, dans une critique acerbe de la domination sans partage de la biologie moléculaire. Un de leurs arguments phare est l'existence d'expériences anciennes remettant en cause la pertinence de la théorie génétique, et tombées dans l'oubli:

Comme souvent en science, le *zeitgeist* [l'esprit du temps] a joué un rôle significatif dans l'acceptation des hypothèses de la SMT sans objections majeurs. Dans un papier brillant intitulé «Une attaque du cytologisme», publié en 1962 par D.W. Smither, les objections principales à la description cellulaire du cancer étaient aussi pertinentes qu'elles le sont aujourd'hui⁴

¹KUPIEC JJ. *Ni Dieu ni gènes : pour une autre théorie de l'hérédité*. Points Science, 2000

²FOX-KELLER E. *The Century of the Gene* Harvard University Press, 2000.

³SONNENSCHN C. & SOTO AM. *The society of cells : cancer and control of cell proliferation*. New-York Springer, 1999

⁴SOTO AM & SONNENSCHN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*. BioEssay 33, 2011

De manière générale, Soto et Sonnenshein citent plusieurs travaux expérimentaux remettant en cause la SMT, dont certaines études anciennes (Smith et al, 1962, Orr et al. 1972). L'ensemble des articles utilisés par Soto et Sonnenchein dans leur argumentaire sont présentés dans la table 1.

La présence de preuves nombreuses et anciennes allant à l'encontre de la SMT est la marque, pour les auteurs, d'un manque criant de diversité dans les voies d'investigation suivies par la biologie. Loin de profiter de son autonomie pour ouvrir de nouvelles pistes explicatives du cancer, comme l'avaient suggéré plusieurs travaux tombés dans l'oubli, la science pure a donc suivi massivement le chemin tracé par la théorie génétique. Ce chemin, il est finalisé à l'extrême; preuve en est l'efficacité avec laquelle l'industrie pharmaceutique participe à sa construction. Pour Soto et Sonneshein, cette situation est d'autant plus préoccupante que la SMT, si elle a permis de faire naître des médicaments efficaces contre certains types de cancer, est bien loin de pouvoir prétendre au titre de théorie complète et unifiée de la carcinogénèse.

Table 1. Données expérimentales principalement utilisées par Sonnenschein et Soto

SMITHER DW. <i>Cancer, un attack on cytologism</i> . Lancet.1962
ORR JW, SPENCER AT. <i>Transplantation studies of the rôle of the stroma in epidermal carcinogenesis</i> . Tissue Interactions in Carcinogenesis. 1972
BARCELLOS-HOFF MH., RAVANI SA. <i>Irradiated mammary gland stroma promotes the expression of tumorigenic potential by unirradiated epithelial cells</i> . Cancer Res. 2000
MAFFANI MV. SOTO AM. et al. <i>The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis</i> . J Cell Sci. 2004
BARCLAY WW. et al. <i>A system for studying epithelial-stromal interactions reveals distinct inductive abilities of stromal cells from benign prostatic hyperplasia and prostate cancer</i> . Endocrinology. 2005
MAFFINI MV. et al. <i>Stromal regulation of neoplastic development : age-dependent normalization of neoplastic mammary cells by mammary stroma</i> . Am J Pathol. 2005
McDANIEL S. et al. <i>Remodelling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis</i> . American Journal of Pathology. 2006

On trouve le même constat chez un biologiste français, J-P. Capp, qui a lui aussi écrit un livre critiquant la pertinence de la SMT¹:

En élargissant mes lectures aux faits expérimentaux qui ne soutiennent pas l'hypothèse génétique, en particulier à des articles anciens qui ont été un peu « oubliés » depuis que le modèle dominant accapare l'attention, je me suis aperçu qu'il est possible de formuler un certain nombre d'arguments qui vont à l'encontre de ce modèle de l'origine génétique des cancers²

Comme Soto et Sonnenshein, J-P Capp nous rappelle en outre que les projets de séquençage systématiques de l'ADN tumoral ont mis en avant le nombre extrêmement important de modifications présentes dans les cellules cancéreuses, et donc l'immensité du travail à accomplir dans le programme de recherche de la SMT. Une description plus détaillée du débat entre partisans et détracteurs de la SMT sera présentée dans le dernier chapitre. Retenons pour le moment le fait que les quelques scientifiques cherchant à remettre en cause les pistes explorées par la SMT constatent le monolithisme de la biologie moléculaire. En utilisant une rhétorique similaire, la philosophe Nancy Cartwright dénonce de même le manque de *pluralisme* des recherches sur le cancer:

Je ne supporte pas de penser que de nombreuses femmes vont encore mourir du cancer du sein pour la seule raison que les biologistes refusent de considérer d'autres voies d'investigation³

L'autonomie n'est donc pas automatiquement synonyme de *diversité épistémique*. Le cas de la théorie génétique du cancer souligne les mécanismes par lesquels les scientifiques, en s'inscrivant massivement dans un programme de recherche donné, mettent en place une recherche monolithique, présentant une grande unité de méthodes et d'objectifs. Dans ce cadre, on observe une grande convergence de la recherche fondamentale avec la recherche explicitement finalisée -celle développée par la National Chemotherapy Cancer Programm ou les entreprises de biotechnologie. Il est même légitime de se demander si la recherche finalisée n'est, somme toute, pas plus *utile* (au sens de Bush, c'est à dire au niveau pratique) qu'une recherche laissée autonome. L'exemple du développement de l'Herceptin est ici très parlant. La science académique et l'entreprise Genentech, après avoir construit le même savoir (découverte d'un gène inconnu), n'en font pas le même usage. La recherche finalisée, ayant

¹CAPP JP. *Nouveaux regards sur le cancer*. Belin, 2012

²<http://lesdialoguesstrategiques.blogspot.fr/2012/09/jean-pascal-capp-annonce-un-changement.html>

³CARTWRIGHT N. *The Dappled World: A Study of the Boundaries of Science*. Cambridge University Press, 1999.

pour objectif de créer des traitements innovants, met en place en un temps record un traitement efficace. La recherche fondamentale remise la découverte, la voyant simplement comme une information venant enrichir la connaissance de l'étiologie du cancer. Si la science pure n'est pas à même de diversifier les pistes de recherche, elle ne peut donc rajouter que peu de plus-valuable à la recherche finalisée. Cette dernière cumule en effet la capacité à générer de la connaissance (nécessaire pour l'innovation), et les moyens de l'investir rapidement dans de nouveaux traitements.

f) Bilan

Même la thérapie ciblée était ainsi un jeu du chat et de la souris. On pouvait tirer sans fin des flèches sur le talon d'Achille du cancer, la maladie pouvait simplement déplacer son pied et changer de vulnérabilité (...). Dans le roman de Lewis Carroll *De l'autre côté du miroir*, la Reine Rouge dit à Alice que le monde bouge tellement vite sous ses pieds qu'elle doit continuer de courir pour juste rester à la même place. C'est notre lot avec le cancer, il nous faut juste courir pour rester immobile¹

Dans cette course sans fin le long du chemin tracé par la théorie génétique, des formes finalisées de la recherche semblent partir favorite. Le programme de recherche est clair: trouver des molécules capables d'inhiber les protéines oncogéniques. Pour se faire, deux démarches sont imaginables: regarder à la source des cancers (c'est à dire, selon la SMT, dans les gènes mutés): c'est le cas de l'Herceptin; ou s'intéresser aux voies de signalisation et fabriquer des molécules capables d'interagir avec: c'est le cas du Glivec, et d'un grand nombre de thérapies ciblées mises en place depuis dix ans. Il est également possible de chercher empiriquement des molécules: c'est ce que fait le NCCP. Dans ce cas, il est de l'intérêt du programme de s'interroger, *a posteriori*, sur les voies de signalisation impliquées dans le mécanisme d'action du médicament, ce qui enrichit la connaissance de la biologie du cancer et donc ouvre la voie à des thérapies ciblées. La nature même du programme de recherche ouvert par la théorie génétique du cancer permet raisonnablement de supposer que la science finalisée est plus *utile* qu'une science autonome ayant pour seul objectif la connaissance fondamentale de la biologie du cancer. On pourrait rétorquer à cet argument que l'autonomie de la science permettra de faire émerger une théorie décrivant plus parfaitement les mécanismes de la carcinogenèse. Après tout, rien n'empêche, en théorie, les scientifiques d'explorer d'autres voies pour pallier aux difficultés actuelles de la SMT. Ce serait même le rôle premier d'une science fondamentale. Or, il est clair que l'autonomie, dans le domaine du

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit., p. 519

cancer, ne signifie pas *diversité*. En trente ans de règne de la théorie génétique, et alors même que d'autres voies de recherche ont été proposées, ces dernières sont restées et restent marginales. Preuve s'il en est que la science fondamentale bride elle-même la diversité des voies d'investigation qu'elle pourrait explorer. Cette idée est intéressante, car c'est un premier argument descriptif contre la théorie de l'*appauvrissement épistémique* implicitement formulé contre toute forme de finalisation de la recherche. Pour compléter cet argument, il faut désormais tenter de montrer en quoi une recherche finalisée n'appauvrit pas plus la diversité des pistes explorées que la science pure, tant au niveau des possibilités de traitement que des théories explicatives de la carcinogenèse. Une question simple en apparence peut nous guider dans le type de raisonnement à suivre. Pour un scientifique désireux d'ouvrir une nouvelle voie de recherche avec, à la clé, des traitements novateurs, quelle est la stratégie la plus efficace? Doit-il chercher à appliquer rapidement ses idées, avant de les avoir complètement affinées, pour générer de nouvelles thérapies? Ou bien doit-il, avant toute chose, construire un programme de recherche fondamentale visant à mettre sur pied une théorie solide s'appuyant sur une description précise de la carcinogenèse? Cette question est bien évidemment complexe, mais le vécu des critiques de la SMT permet d'en éclairer quelque peu les contours. Ainsi, J-P. Capp explique t-il clairement que si le dialogue reste difficile avec les biologistes fondamentaux, les cliniciens sont beaucoup plus ouverts pour participer à la genèse de nouveaux traitements:

Je sais qu'il y a un ancrage fort, notamment chez les chercheurs, sur les aspects génétiques et qu'il sera difficile de changer les habitudes. Je dois préciser que les médecins-cancérologues avec lesquels j'ai pu échanger se montrent attentifs à ce nouveau modèle qui leur paraît cohérent. Certains praticiens hospitaliers toulousains ont été particulièrement enthousiastes. En juin, j'ai également pu rencontrer des chercheurs travaillant sur les aspects moléculaires du cancer à l'Institut Gustave Roussy (IGR) de Villejuif. J'y ai trouvé une certaine curiosité, et une attention qui n'avait rien d'une animosité¹

Un peu plus loin, il ajoute:

Si les revues scientifiques de recherche moléculaire sur le cancer se montrent souvent plus sectaires, les revues d'oncologie clinique, en revanche, semblent plus ouvertes à de nouvelles hypothèses et à une confrontation avec les modèles actuels. Le principal objectif de mon ouvrage est d'inciter certains chercheurs ou médecins à se lancer dans des programmes de recherche qui permettraient d'explorer ces

¹<http://lesdialoguesstrategiques.blogspot.fr/2012/09/jean-pascal-capp-annonce-un-changement.html>

hypothèses nouvelles. Il y a une attente forte concernant de nouveaux champs de réflexion, notamment de la part des oncologues et des médecins, qui restent confrontés au quotidien aux échecs de leurs molécules

Clairement, les domaines les plus *appliqués* de la lutte contre le cancer (correspondant aux quadrants de Pasteur et d'Edison) semblent plus à même de tolérer l'ouverture d'une nouvelle voie d'investigation que les biologistes fondamentaux. De manière intéressante, cette idée concorde avec plusieurs travaux menés après la parution de l'ouvrage de Stokes, et vantant les mérites du quadrant de Pasteur. Un article appliquant le formalisme de Stokes à la recherche en science de l'éducation note ainsi que:

Le savoir inspiré par l'usage a pour priorité la pratique, encourage la recherche translationnelle, force l'interdisciplinarité et dissout les structures éducationnelles rigides¹

Bien que les domaines d'investigation ne soient pas les mêmes, cette idée est une piste de réponse à notre question de base. Les chapitres suivants ont pour objectif d'affiner cette problématique. Pour ce faire, nous étudierons tout d'abord la structure du débat opposant les détracteurs de la théorie génétique du cancer à ses défenseurs. Nous comparerons nos analyses avec les travaux de Helen Longino concernant les recherches sur le comportement humain, l'ayant amenée à défendre une forme de *pluralisme pragmatique*. La notion de *pluralisme intégratif*, formulée par Sandra Mitchell, nous servira à formuler un modèle liant les différentes formes de la lutte contre le cancer afin de maximiser son efficacité pratique et épistémique. Enfin, le dernier chapitre sera consacré à un exemple de science finalisée en cancérologie, donné par la mise en place des Plans Cancer en France durant les années 2000. Nos conclusions concernant le pluralisme dans la lutte contre le cancer seront alors utilisées pour commenter le type de recherche mise en place dans le cadre des Plans Cancer. Nous pourrions finalement discuter, d'un point de vue normatif et descriptif, la validité de l'argument de l'*appauvrissement épistémique*.

Avant cela, résumons brièvement les acquis de ce troisième chapitre. Nous avons tout d'abord analysé les conditions de mise en place de la théorie génétique du cancer. Nous avons pu montrer (Figure 1) que les activités menées dans les trois quadrants définis par Stokes, et appliqués au domaine de la cancérologie, se sont révélées parfaitement complémentaires pour permettre la formulation de la SMT par un processus d'abduction similaire à celui défini par

¹TIERNEY W. *Inside Pasteur's quadrant: knowledge production in a profession*. Educational Studies, 2008, p.289

Paul Thagard. Deuxièmement, nous avons présenté les développements de la théorie et ses conditions d'application à la genèse de nouveaux traitements. La figure 2 résume les conclusions que nous avons pu en tirer. La réalisation du programme de recherche défini par la SMT passe par la connaissance des oncogène ou des voies de signalisation impliquées dans le cancer, ce qui permet de mettre en place des thérapies ciblées, et d'enrichir la *représentation moléculaire* du cancer ainsi que *savoir biologique global*. Les programmes de criblage permettent également, via le test empirique de molécules, de construire des connaissances et d'améliorer les traitements chimiothérapiques. Parallèlement, de nouvelles théories du cancer peinent à s'imposer dans la communauté biologique. Le lien que ces approches novatrices entretiennent avec la science finalisée des quadrants de Pasteur et d'Edison reste à investiguer.

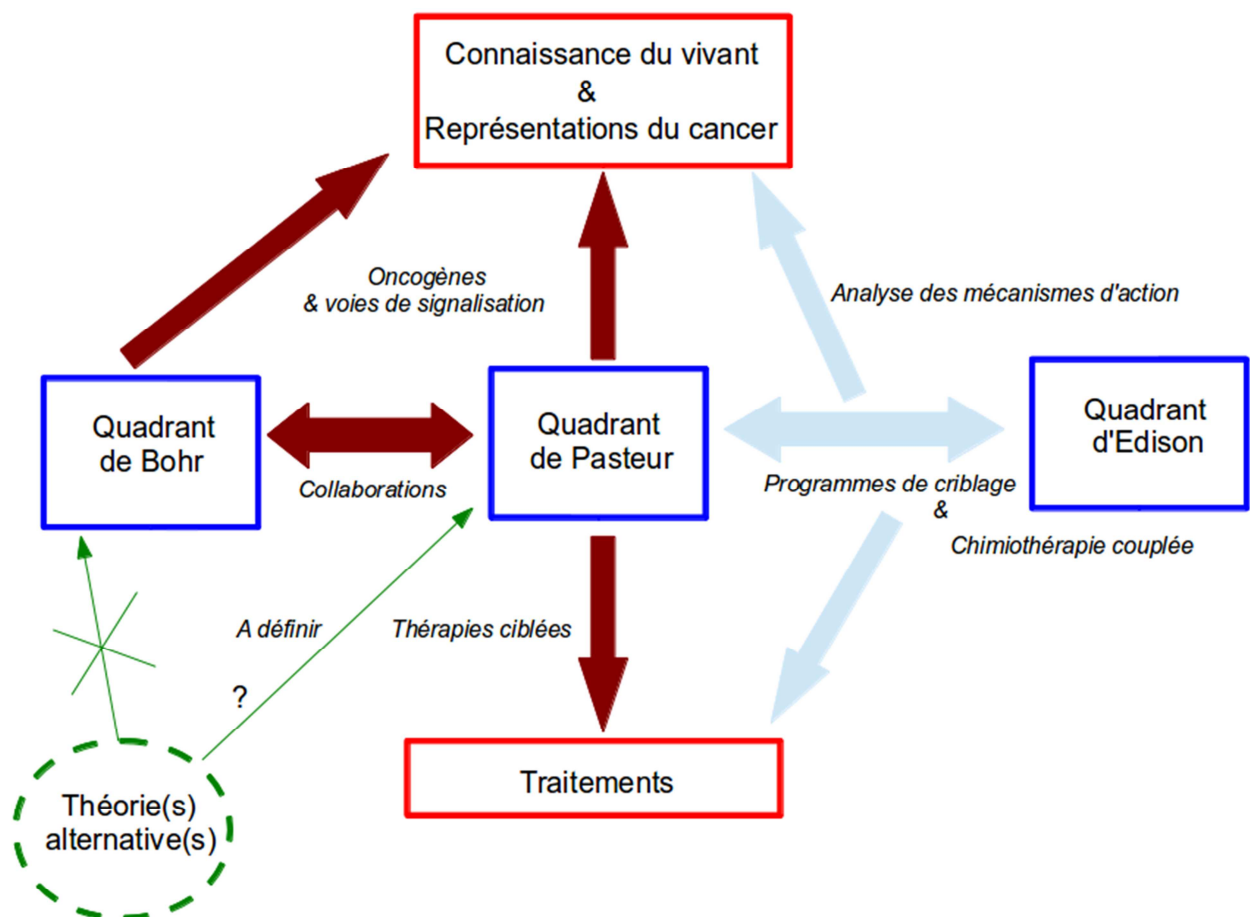


Figure 2. Construction d'un savoir théorique et pratique sur le cancer dans le cadre de la SMT, depuis 1976.

Chapitre 4-Pluralisme pragmatique

Résumé

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié la genèse et le développement de la théorie génétique du cancer, ou SMT (Somatic Mutations Theories). Ici, nous nous intéressons aux relations qu'elle entretient avec les modèles alternatifs de la tumorigenèse, en particulier la TOFT (Tissue Organization Field Theory). Nous analysons, en un premier temps, la controverse actuelle opposant la SMT et la TOFT. Nous montrons que le débat se cristallise autour de positions philosophiques irréconciliables (réductionnisme vs. holisme). Cette stratégie argumentative des tenants de la TOFT afin de lutter contre la domination sans partage de la SMT conduit ainsi à rendre toute tentative de conciliation impossible, ce qui génère un *appauvrissement épistémique* certain. Nous lions cet état de fait à une démarche visant à donner la priorité à la formulation d'un modèle explicatif global. Ces conclusions entrent en résonance avec les travaux de H.Longino concernant l'étude du comportement humain. Elle met en évidence qu'une approche trop *fondamentaliste* génère des débats théoriques stériles opposant *nature* et *culture*, ce qui conduit à refuser de fait toute pluralité des théories explicatives. Longino fait alors appel à un *pluralisme pragmatique*, porté par un modèle interventionniste de la causalité. L'idée de base est que la pratique du soin fournit un cadre plus tolérant permettant la coexistence de théories alternatives. Nous complétons cette idée en défendant, contre Longino, la possibilité d'une intégration des approches, en nous basant sur le concept de *pluralisme intégratif* développé par S.Mitchell. Cela nous permet finalement de donner une justification plus théorique à la valeur épistémique du quadrant de Pasteur, et de tempérer l'importance d'une science pure autonome. Cela renforce donc l'intérêt des observations d'ordre historique relevées jusqu'ici. Le dernier chapitre, dédié à l'étude des Plans Cancer, nous fournira l'exemple concret d'une forme possible prise par la recherche dans le cadre d'une *finalisation* de la lutte contre le cancer.

I) Introduction

Après avoir réussi à envoyer l'Homme sur la Lune dans les années 1960, les Américains se donnèrent une nouvelle frontière et lancèrent un immense programme destiné à vaincre le cancer. Cela permit de caractériser en 1976 le premier «gène du cancer». A cette époque, assez lointaine, cette découverte suscita un espoir immense¹

Nous avons étudié, dans le chapitre précédent, les conditions d'émergence de la théorie génétique du cancer. Rappelons-en les hypothèses centrales. L'idée de base de cette théorie, dans sa forme la plus classique, est la suivante:

¹CAPP JP. *Nouveaux regards sur le cancer*. Belin, 2012, p.9

Le cancer est une maladie du génome : il a toujours pour origine une mutation génétique héritée ou induite par l'environnement. L'ADN de la cellule est son capital génétique, logé dans le noyau et les mitochondries. Dans un premier temps, il subit une mutation par exposition répétée à un agent carcinogène de l'environnement (virus, irradiation) ou du mode de vie (tabac, alcool, alimentation, exposition au soleil...). Ce peut être aussi le cas lorsqu'une personne présente une mutation d'un ou plusieurs gènes la prédisposant à un cancer donné. La mutation initiale touche souvent deux familles de gènes : les oncogènes (qui commandent la prolifération de la cellule) et les anti-oncogènes (qui la freinent)¹

Cette cellule, mutée dans des gènes clé contrôlant la prolifération cellulaire (on parle d'*oncogènes*) entre dans une phase proliférative incontrôlée qui mène, par l'accumulation d'autres mutations, à la formation d'une tumeur. La formulation de la SMT a engendré l'apparition de voies thérapeutiques prometteuses:

Les avancées exceptionnelles en biologie moléculaire et en recherche génétique ont incroyablement accéléré le développement de thérapies. Le paradigme actuel est le développement de «médicaments personnalisés et ciblés» qui s'attaquent aux défauts moléculaires spécifiques d'un cancer donné²

Comme nous l'avons vu, cette approche a connu plusieurs succès cliniques, résumés ces dernières années dans plusieurs revues de littérature consacrées au sujet³. Malgré ces succès, la SMT suscite des critiques. Dans le camp même de ses défenseurs les plus convaincus, on admet que l'énorme complexité génétique des cancers, mise en évidence par le séquençage à haut débit, ainsi que la grande hétérogénéité phénotypique des tumeurs pose des problèmes pour le développement de thérapies ciblées efficaces⁴. Notamment, comme la chimiothérapie classique, les thérapies ciblées sont confrontées à l'apparition de résistances:

Les tumeurs humaines forment un groupe de maladies très diverses, même à l'intérieur des classifications histologiques, et elles manifestent rapidement leur diversité lorsqu'elles sont exposées à toutes les formes de chimiothérapie⁵

Des théories génétiques modifiées ont alors vu le jour, permettant d'expliquer ces nouvelles données empiriques qui la mettent en difficulté. Notamment, certains auteurs supposent que la

¹<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-les-mecanismes>

²STREBHART K. *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress*, art.cité, p.473

³*Idem*

⁴CAPP JP. *Nouveaux regards sur le cancer*. Belin, 2012

⁵CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, art.cité, p.71

tumorigenèse passe non par la perte de fonctionnalité d'un gène, mais par des modifications du génome à l'échelle des chromosomes:

Une très grande fraction des cancers a un contenu génétique anormal, appelé anapleuïdie, qui est caractérisé par des changements dans la structure et le nombre des chromosomes. Une explication pour cette anapleuïdie est l'instabilité chromosomique, selon laquelle les cellules cancéreuses perdent ou gagnent des chromosomes, ou de larges fractions de chromosomes¹.

Pour certains auteurs, ces nouvelles hypothèses sont des modifications *ad hoc* de la SMT dont l'utilisation rend criantes les insuffisances de la théorie génétique. C'est le cas de Soto et Sonnenschein. Ces derniers formulèrent, en 1999, une théorie alternative de la carcinogénèse, la TOFT (Tissue Organization Field Theory)², qui remet en cause l'approche génétique au profit d'une théorie explicative de la carcinogénèse centrée sur l'organisation tissulaire. Cette approche est, aujourd'hui, la seule rivale sérieuse de la théorie génétique. Nous avons brièvement évoqué, dans le chapitre précédent, les difficultés rencontrées par les défenseurs de théories alternatives de la tumorigenèse pour ouvrir de nouvelles pistes d'investigation. La première section de ce chapitre aura pour objectif de décrire les relations qu'entretiennent la TOFT et la SMT depuis le début des années 2000. La controverse qui les oppose a construit une opposition frontale entre deux positions décrites comme irréconciliables. Il s'agira donc de comprendre comment l'enchevêtrement d'arguments scientifiques et philosophiques a contribué à cristalliser le conflit, jusqu'à faire de l'adhésion à l'une ou l'autre des théories un choix entre deux *systèmes philosophiques*. Nous lierons ensuite nos observations aux travaux de Longino concernant l'étude du comportement, afin de mettre en évidence de fortes similarités dans la nature des controverses agitant les deux domaines. Les conclusions de Longino concernant la nécessité de développer un *pluralisme pragmatique* seront enfin discutées et nuancées à la lumière de nos analyses portant sur l'histoire de la cancérologie. Cela nous permettra de proposer un modèle possible d'organisation de la recherche sur le cancer.

¹RAJAGOLAPAN H et al. *The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer*. Nature Reviews Cancer, 2003

²SONNENSCHIN C. & SOTO AM. *The society of cells : cancer and control of cell proliferation*, op.cit.

II) SMT ou TOFT? Etude d'une controverse, entre science et philosophie

Pendant longtemps, les théories conceptuellement proches de la SMT et de la TOFT étaient considérées comme deux facettes (aux côtés d'un grand nombre d'autres) du phénomène complexe de carcinogenèse. Il est relativement récent de considérer la SMT et la TOFT comme deux alternatives irréconciliables¹

L'objectif de cette section est de décrire les mécanismes à l'œuvre dans la construction d'une opposition frontale entre les deux théories de la carcinogenèse. Comment et pourquoi la TOFT a-t-elle opté pour cette stratégie? Quelles en sont les conséquences épistémiques? En répondant à ces questions, nous fournirons un exemple de mécanisme présidant à la genèse de débats clivant et épistémiquement stériles lors de la recherche de lois explicatives générales pour un phénomène biologique donné. De ce fait, nous aurons à disposition la description d'une dynamique possible menant, au sein d'une science autonome, à une perte importante de la diversité des pistes d'investigation. Les conséquences à en tirer quant à l'organisation de la recherche seront présentées dans les sections suivantes.

1) La TOFT: aspects biologiques

La carcinogenèse n'est pas le résultat de perturbations de petites échelles, mais de perturbations d'entités d'ordre plus important (...) comme les tissus ou les organes²

Selon le modèle de Soto et Sonnenschein, s'opposant directement à la SMT, la désorganisation des tissus, et non la mutation des gènes, est la cause du cancer. Les mutations génétiques ne sont alors que le résultat de ces perturbations. La figure 3, tirée d'un article de 2011³, résume les mécanismes de la carcinogenèse selon la Tissue Organization Field Theory. La carcinogenèse débute avec une désorganisation du *stroma* (environnement immédiat sur lequel sont ancrées les cellules, fait de fibres de différentes natures). Les cellules, qui ne sont plus maintenues en un tissu cohérent, entrent dans une phase proliférative. Les nombreuses divisions cellulaires font éventuellement apparaître des mutations, qui aggravent le processus.

¹ROSENFELD S. *Are the Somatic Mutation and Tissue Organization Field Theory of Carcinogenesis Incompatible?* Cancer Informatics 12, 2013, p.221

²MARCUM J-A. *Cancer: complexity, causation, and systems biology*, art.cité .127

³SOTO AM & SONNENSCHN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*. BioEssay 33,2011

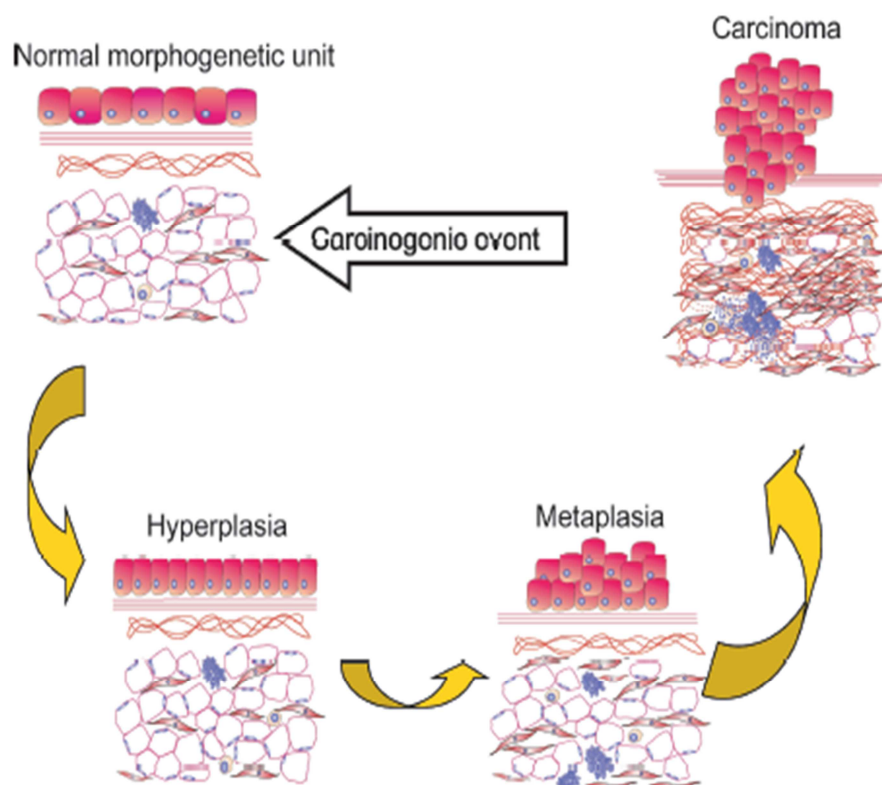


Figure 3. Explication de la carcinogénèse par la TOFT. La désorganisation du stroma, et non pas les mutations génétiques, sont à l'origine du processus.

La parution, en 1999, de leur ouvrage *The society of cells: cancer and control of cell proliferation* est considérée habituellement comme le coup d'envoi du développement de la TOFT comme théorie alternative à la SMT. De fait, Soto et Sonnenshein deviennent les principaux avocats de la TOFT¹, et les publications parues entre 1999 et 2010 traitant explicitement de la TOFT sont exclusivement rédigées par ces auteurs. Les références en sont données dans la Table 2. Dans ces travaux, ils s'appuient sur des études expérimentales dont les principales sont données dans la Table 1. Ces données expérimentales dans la construction d'une opposition en apparence irréconciliable entre la SMT et la TOFT. Ils font apparaître ces points de tension en donnant des définitions minimalistes, sous forme de points-clés, des principales hypothèses faites par chacune des théories:

¹MARCUM J-A. *Cancer: complexity, causation, and systems biology*, art.cité, p.127

Selon la SMT, i) Le cancer dérive d'une unique cellule somatique qui a accumulé des mutations chromosomiques multiples ii) L'état par défaut de la cellule est la quiescence iii) Le cancer est une maladie de la prolifération causée par des mutations dans des gènes contrôlant le cycle cellulaire»

«Selon la TOFT, i) La carcinogenèse représente un problème d'organisation tissulaire (...) et ii) la prolifération est l'état par défaut de la cellule¹

Comment les auteurs utilisent-ils les données expérimentales à leur disposition pour justifier la TOFT? Deux grands types de preuves sont employées dans les travaux utilisés par Sonnenschein et Soto. Dans une première série d'études, regroupant les articles de Smither (1962), Orr et al. (1972), Barclay et al. (2005), McDaniel (2006), tendent à montrer que la structure du stroma est un facteur déterminant pour l'apparition de tumeurs. Notamment, l'expérience de Barclay et al. a consisté à recombinaison des cellules provenant du stroma de tissus prostatiques cancéreux avec des cellules épithéliales non-tumorales de la prostate. Après avoir greffé ce système biologique sur la souris, ils observèrent l'apparition de proto-tumeurs. Ils en conclurent qu'un stroma cancéreux désorganisé promeut le développement de cancers:

Ces données supportent (...) l'idée que le micro-environnement tumoral, et plus spécialement, les interactions épithélio-mésenchymateuses sont extrêmement importantes pour la tumorigenèse²

L'étude par McDaniel et al. (2006) montre, en utilisant la même démarche de recombinaison tissulaire, qu'un stroma provenant d'un tissu cancéreux stimule la formation de métastases sur les tumeurs qu'on y greffe. Ainsi, la formation de métastases peut s'expliquer par la désorganisation du stroma, ce qui conduit Sonnenschein et Soto à affirmer qu' «une explication de la carcinogenèse et des métastases au niveau génétique est incomplète, voire totalement fausse³».

Une deuxième démarche expérimentale citée consiste à observer les effets des carcinogènes. Dans son étude de 2000, Barcellos-Hoff a irradié la stroma de glandes mammaires afin d'affecter la composition de la matrice extra-cellulaire, la production de cytokine et les interactions cellules-cellules. Ce support modifié s'est révélé être plus à même de générer des tumeurs dans les épithélia déposés sur ces stroma modifiés que les stromas non-irradiés. De

¹SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *Emergentism as a default : cancer as a problem of tissue organization*. Journal of Biosciences, 2005

²BARCLAY WW. et al. *A system for studying epithelial-stromal interactions reveals distinct inductive abilities of stromal cells from benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Endocrinology. 2005, p.13

³SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *Emergentism by default : a view from the bench*. Synthèse 151, 2006, p.103

même, les études par Maffani et al. (2004) ont consisté à mettre en contact un tissu mammaire avec un carcinogène connu. Les auteurs ont ainsi pu montrer que ce dernier agissait en désorganisant le stroma, ce qui facilitait l'apparition de tumeurs. Soto et Sonnenshein en conclurent que:

Les effets des carcinogènes sur les structures sub-cellulaires (...), bien que dégradant de manière variable les cellules, ne sont pas vus comme directement responsables du développement des néoplasmes

Table 2. Principales publications défendant la TOFT entre 1999 et 2014

SONNENSCHIEIN C. & SOTO AM. <i>The society of cells : cancer and control of cell proliferation</i> . New-York Springer. 1999
SONNENSCHIEIN C. & SOTO AM. <i>Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced ?</i> Mol Carcinog. 2000
SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. <i>The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm?</i> BioEssay. 2004
SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. <i>Emergentism as a default: cancer as a problem of tissue organization</i> . J Biosci. 2005
SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. <i>Emergentism by default : a view from the bench</i> . Synthese. 2006
SONNENSCHIEIN C. & SOTO AM. <i>Theories of carcinogenesis: an emerging perspective</i> . Semin Cancer Biol. (2008)
SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. <i>The tissue organization field theory of cancer : a testable replacement for the somatic mutation theory</i> . BioEssay. Mai 2011.
SOTO AM & SONNENSCHIEIN C <i>Response to « In defense of the somatic mutation theory of cancer»</i> . BioEssay. Septembre 2011.
SATGE D. <i>On somatic mutations and tissue fields in cancer : additional observations challenge the SMT</i> , Décembre 2011.
BAKER SG. <i>TOFT better explains experimental results in cancer research than SMT</i> . BioEssay. Décembre 2011
BAKER SG. <i>Paradox-Driven Cancer Research</i> . Disruptive Science and Technology (2012)
BAKER SG. <i>Recognizing Paradigm Instability in Theories of Carcinogenesis</i> . British Journal of Medicine & Medical Research (2013)
SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. <i>Paradoxes in Carcinogenesis: There is Light at the End of That Tunnel!</i> Disruptive Science and Technology (2013)
SONNENSCHIEIN C. & SOTO AM. <i>Competing views on cancer</i> . J Bio (2014)

Ainsi, plusieurs arguments expérimentaux sont utilisés pour justifier la TOFT. Certains travaux, anciens, servent aux auteurs à montrer que depuis longtemps, la SMT est en difficulté pour expliquer certaines données expérimentales. La notion de *paradigme* sert alors à justifier un attachement à une théorie qui aurait dû être remise en cause depuis longtemps. On retrouve cette idée chez Pascal Capp:

En élargissant mes lectures aux faits expérimentaux qui ne soutiennent pas l'hypothèse génétique, en particulier à des articles anciens qui ont été un peu « oubliés » depuis que le modèle dominant accapare l'attention, je me suis aperçu qu'il est possible de formuler un certain nombre d'arguments qui vont à l'encontre de ce modèle de l'origine génétique des cancers¹

Ainsi, le fait de définir, d'une part, le cancer comme une maladie *tissulaire*, en l'opposant à une conception *cellulaire* qui serait l'apanage de la SMT, et d'autre part, un nouvel état *par défaut* des cellules construit une première opposition nette, sur le plan biologique. Nous allons maintenant étudier plus en détail la structure de la controverse, au sein des trois niveaux où elle s'est déployée. Le premier niveau concerne la discussion des preuves expérimentales. Face à la difficulté de mettre en œuvre des expériences cruciales permettant de trancher entre l'une ou l'autre des théories, Soto et Sonnenchein déplacent le débat sur un plan épistémologique: il s'agit pour eux de montrer que la SMT possède les caractéristiques d'un *paradigme* moribond. Enfin, nous verrons comment l'opposition entre *réductionnisme* et *organicisme* leur permet, à tort, de cristalliser le débat autour de position philosophiques irréconciliables.

2) Arguments expérimentaux

L'année 2011 est une étape cruciale du débat, avec la publication dans la revue *BioEssay* d'une série d'articles, construits en réponses les uns des autres. Pour Andrew Moor, l'éditeur en chef de la revue, cet épisode est marquant, puisque «c'est la première fois que la TOFT se retrouve formellement en face-à-face avec la SMT dans une arène commune²».

Un article de D-L. Vaux est la première réponse académique aux arguments récoltés par Soto depuis les années 2000. Les principaux arguments invoqués par le défenseur de la SMT sont résumés comme suit:

Si l'on s'en tient à la SMT, les cancers commencent avec une modification génétique dans une unique cellule, et passe à ses descendants, ce qui génère un clone de cellules malignes. Cette idée est fortement supportée par l'observation de leucémies qui portent des translocations chromosomiques spécifiques, telles que le lymphome de Burkitt, dans lequel une translocation active le gène c-myc, et la leucémie chronique myéloïde, dans laquelle le chromosome Philadelphie cause une

¹<http://www.agoravox.fr/actualites/sante/article/entretien-sur-le-cancer-avec-jean-110690>

²*Controversial TOFT theory of cancer versus SMT model: Experts debate*. Science Daily 2011
<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/04/110415083217.htm>

production d'oncoprotéine BCR-ABL. Bien que la SMT ait été modifiée et étendue pour inclure les gènes suppresseurs de tumeurs, l'épigénétique, et la progression tumorale par l'accumulation postérieure de mutations, sa validation la plus puissante est certainement les traitements de certaines tumeurs malignes par des drogues qui ciblent spécifiquement le produit du gène mutant¹

Trois registres d'argumentations expérimentaux sont ici utilisés. Premièrement, l'auteur cite des cas de cancer (les leucémies et lymphome) où le rôle des mutations comme initiateur de tumeur semble clairement démontré. Deuxièmement, il cite les modifications de la SMT, qui lui permettent de considérer certains faits expérimentaux *a priori* contradictoires avec la théorie des mutations dans des gènes spécifiques. Ici, l'auteur fait en fait référence en premier lieu aux théories alternatives à la SMT, que l'on a présentée dans la section II: *anapleuïdie originelle* et *instabilité précoce*. Ces théories permettent de conserver l'idée que des modifications sub-cellulaires sont à l'origine de la tumorigenèse, tout en fournissant un cadre permettant de comprendre comment la progression tumorale peut-être permise par des mutations *a posteriori* -on rappelle que la théorie de TOFT prévoit que les mutations délétères interviennent après le début du développement tumoral. Pour appuyer l'idée que des arrangements sub-cellulaire peuvent survenir indépendamment d'une modification tissulaire et générer un processus de cancérisation, Vaux cite des travaux expérimentaux, notamment celui de Stephen PJ. et al (*Cell*, 2011)². Le troisième argument utilisé est la réussite de certaines thérapies ciblées. On pense au traitement du cancer du sein par l'Herceptin (voir I).

Cet article, paru en Mai 2011, a suscité des réponses immédiates des défenseurs de la TOFT (voir table 2), principalement Soto et Sonnenshein. Premièrement, ils concèdent que les expériences réalisées en utilisant des irradiations ou des carcinogènes ont pu, en sus de désorganiser le stroma, induire des mutations dans ses cellules, qui auraient ensuite été à l'origine des tumeurs observées. La réponse apportée à ces critiques est que la présence de mutations n'interdit pas au tissu de jouer un rôle mécanique dans la genèse des cancers, et qu'il n'y'a donc « pas incompatibilité entre ces considérations à propos des mutations et les hypothèses de la TOFT ». Finalement, au moins une partie des expériences menées ne sont plus considérées comme des expériences cruciales permettant de trancher en faveur de la TOFT. Si l'on compare les arguments de Soto et Sonnenschein aux nombreuses données

¹VAUX DL. *In defense of the somatic mutation theory of cancer*. BioEssay. Mai 2011, p.341.

²STEPHEN PJ et al. *Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development*. Cell 144, 2011

expérimentales avancées au crédit de la SMT¹, il est clair que la controverse est délicate à trancher. Comme le note finement Simon Rosenfeld dans un article de 2013 (*Are the Somatic Mutation and Tissue Organization Field Theory of Carcinogenesis Incompatible?*), en faisant référence à la controverse dans *BioEssay*:

Les arguments en faveur à la fois de la TOFT et de la SMT sont nombreux et forts (...). Il existe une large zone grise de faits biologiques et de cas cliniques qui posent des questions difficiles à résoudre avec l'un ou l'autre de ces points de vue²

Les deux camps s'échangent des observations empiriques sans parvenir réellement à trancher de manière irrévocable. Devant cet état de fait, les partisans de la SMT présentent leur théorie comme l'aboutissement d'une biologie de pointe ayant fait ses preuves. Les défenseurs de la TOFT construisent alors une stratégie argumentative basée sur la nécessité de *changer de paradigme*.

3) Arguments épistémiques

L'utilisation de données expérimentales anciennes (Orr et al. (1972), Smither et al.(1962)) sert de support à l'idée selon laquelle la SMT a été acceptée en dépit de preuves expérimentales convaincantes. C'est finalement l'*esprit du temps* (zeitgeist) qui lui a offert cette place de choix:

Comme souvent en science, c'est finalement le *zeitgeist* (l'esprit du temps) qui a joué un rôle significatif dans l'acceptation des hypothèses de la SMT sans objections majeures³

Cet *esprit du temps*, il est notamment caractérisé par «le rôle prédominant acquis par la recherche génétique durant le XXème siècle». En conséquence de quoi, la SMT aurait été acceptée «sans avoir été rigoureusement testée».

Parallèlement, les observations nouvelles réalisées à la fin du XXème siècle et dans les années 2000 auraient été intégrées dans la SMT à l'aide d'hypothèses *ad hoc* peu probantes:

¹VAUX DL. *In defense of the somatic mutation theory of cancer*, art.cité.

²ROSENFELD S. *Are the Somatic Mutation and Tissue Organization Field Theory of Carcinogenesis Incompatible?* art. cité, p.222

³SOTO AM & SONNENSCHIN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*, art. cité, p.2

Alors que le cœur de la SMT est resté intact, les critiques croissantes pointant ses difficultés à rendre compte des données (...) sont prises en compte par l'addition d'hypothèses *ad hoc*.

Notamment, les hypothèses récentes faisant passer le cancer d'une maladie des gènes à une maladie des chromosomes serait une démarche de ce type. On retrouve cette idée chez Pascal Capp et Jean-Jacques Kuppiec, avec en plus l'idée de conflits problématiques secouant la communauté SMT autour de ces hypothèses *ad hoc*:

Je me suis aperçu que parmi les défenseurs de l'origine génétique des cancers, ce modèle basé sur des mutations n'était pas universellement admis car certains défendent le fait que ce sont des modifications chromosomiques qui sont à l'origine du cancer, chaque camp avançant des arguments expérimentaux convaincants¹.

Une autre difficulté relevée par Soto et Sonnenschein est la difficulté à tester de manière objective et déterminante la SMT. Dans leur article *The tissue organization field theory of cancer : a testable replacement for the somatic mutation theory*, ils dressent la liste des difficultés techniques qui attendent celui qui chercherait à tester formellement la SMT, et concluent que «la validation directe de la SMT est problématique». Finalement, ce faisceau d'arguments est rassemblé autour de notions épistémologiques issues de Lakatos et Kuhn:

Le continuel besoin d'ajouter des changements qualitatifs à une théorie caractérise ce que Lakatos décrivait comme un programme de recherche *régressif*, et contraste avec un programme *progressif* dans lequel les données empiriques consolident la théorie. Pour protéger le cœur de la SMT (...) de nouvelles hypothèses *ad hoc* sont ajoutées (...). Aucun problème comparable n'est présent dans la TOFT, qui, elle, incorpore le cancer dans la sphère de la biologie du développement tout en conduisant un changement de paradigme

La notion de *science régressive* sert à dévaluer la SMT en l'assimilant à une théorie moribonde, sur le point de rejoindre le grand cimetière des dogmes abandonnés. Parallèlement, la notion de *changement paradigme* est abondamment utilisée dans la littérature défendant la TOFT. C'est ce qu'exprime notamment Baker dans son article de 2013². Cet usage fréquent d'une notion mal définie est suspect. Dans un seul papier, Soto et Sonnenschein donne un sens précis au mot *paradigme*:

¹<http://www.agoravox.fr/actualites/sante/article/entretien-sur-le-cancer-avec-jean-110690>

²BAKER SG. *Recognizing Paradigm Instability in Theories of Carcinogenesis*. British Journal of Medicine & Medical Research 4(5), 2013, p.1149

En 1962, Kuhn a donné au mot *paradigme* son sens contemporain, dans la préface de la Structure des Révolutions Scientifiques, en le définissant comme un *ensemble de règles universellement reconnues, qui fournissent pour un temps des problèmes modèle aux scientifiques*¹.

Dans le nombre important de définitions possibles au mot *paradigme*, celle-ci est sans nulle doute la plus modérée. Il est bien connu que La structure des révolutions scientifiques présente cette notion de manière souvent bien plus radicale, en la reliant notamment à la *Gelstat psychology* et au concept d'*incommensurabilité*. Or, si les partisans de la TOFT utilisent une définition modérée de la notion kuhnienne, ils en font une utilisation radicale. Notamment, ils prêchent continûment pour la reconnaissance d'une *incompatibilité* profonde entre la TOFT et la SMT:

Un compromis entre la SMT et la TOFT n'est pas logiquement consistant et peut freiner le développement scientifique²

Ce à quoi Soto et Sonnenshein répondent:

Nous partageons la suggestion faite par le Dr. Baker d'arrêter toute tentative d'unification des deux principales théories de la carcinogenèse (la SMT et la TOFT), parce-qu'elles sont *incompatibles*³.

Cette idée d'*incompatibilité*, centrale dans leur stratégie de persuasion, est renforcée par le déploiement de la controverse selon une troisième ligne argumentative, appelant à une prise de position philosophique:

La TOFT et la SMT appartiennent à différents niveaux de complexité biologique, et donc sont incompatibles, tout comme leur base philosophique (Réductionnisme vs. Holisme)⁴

Avant d'étudier les conséquences du postulat d'*incompatibilité*, nous allons donc nous pencher sur la pertinence d'un tel rattachement de la controverse à une opposition entre *Réductionnisme* et *Holisme*.

¹SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*, art.cité, p.8

²BAKER SG. *Paradox-Driven Cancer Research*. Disruptive Science and Technology, Vol. 1, n°3, 2012, p.143

³SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *Paradoxes in Carcinogenesis: There is Light at the End of That Tunnel!* Disruptive Science and Technology 1(3), 2013, p.154

⁴SONNENSCHIEIN C. & SOTO AM. *Theories of carcinogenesis: an emerging perspective*. Semin Cancer Biol. ,2008, p.372.

4) Arguments philosophiques

a) La TOFT comme théorie organiciste

Selon le philosophe D.C Denett, «il n'existe pas de science libérée de la philosophie (*philosophy-free science*); il y a seulement une science dont le bagage philosophique est embarqué à bord sans être examiné'». Donc, ignorer les fondations philosophiques des postulats adoptés par les chercheurs lorsqu'ils construisent leurs expériences fait obstacle à l'interprétation des données collectées. Pour cette raison, nous faisons la différence entre les thèses *cellulaires* et *tissulaires*¹

Invoquer des différences *philosophiques* fondamentales entre la TOFT et la SMT est tout à fait central dans la démarche argumentative des partisans de la TOFT. En premier lieu, ces derniers en veulent au «réductionnisme» qu'ils jugent trop présent dans la biologie moderne:

Depuis les derniers 50 ans, la thèse dominante en biologie expérimentale a été le réductionnisme en général, et le réductionnisme génétique en particulier²

Comment décrivent-ils ce *réductionnisme* dont ils critiquent vertement les effets? Selon Soto et Sonnenshein, est réductionniste qui suppose que:

la cellule est l'*unité* de l'organisme, et donc, que les observations réunies au niveau du tissu devraient nécessairement trouver une explication au niveau cellulaire

Plus précisément, Jean-Pascal Capp nous dit que si on considère que le réductionnisme «consiste à expliquer des phénomènes complexes en terme de comportement additifs d'entités plus ou moins élémentaires», alors «en biologie, les réductionnistes sont les biologistes moléculaires³». Or, nous disent Soto et Sonnenshein, «les interactions entre les différents composants d'un tissu ne peuvent pas être réduites à des événements cellulaires (...). Des forces mécaniques exercent une causalité descendantes-du niveau du tissu au niveau cellulaire». A fortiori, la démarche visant à expliquer la genèse du cancer par des événements sub-cellulaires est donc taxée de *réductionniste*, et donc frappée de caducité. Or, si l'on suit le philosophe James A. Marcum, le refus du réductionnisme va de pair avec une démarche *holiste* ou *organiciste*:

¹SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*, art.cité, p.3

²SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *Emergentism by default : a view from the bench*, Synthèse 151, 2006, p.361

³CAPP JP. *Nouveaux regards sur le cancer*, op.cit., p.49

Plusieurs biologistes prétendent que les biologistes du XXI^{ème} siècle doivent remplacer un réductionnisme contraignant par une approche anti-réductionniste telle que l'*organicisme* ou le *holisme*¹.

Effectivement, les partisans de la TOFT se revendiquent de ce courant de pensée:

Comme une alternative au réductionnisme, nous proposons qu'une vue organiciste est un bon point de départ pour explorer ces phénomènes [de tumorigénèse]².

Quelle définition donner à cette notion dont la signification rigoureuse est rarement précisée et souvent galvaudée? Si l'on en croit Marcum,

L'organicisme (...) est une idée utilisant l'unité organique (*organic unity*) ou un tout (*a whole*) pour expliquer les processus biologiques à l'aide d'entités d'ordre supérieur plutôt qu'en invoquant simplement leur composition élémentaire

Deux idées principales sont contenues dans cette définition. Tout d'abord, l'idée de *tout*. Un *organiciste* chercherait à considérer les propriétés du *tout* plutôt que de chacune de ses parties. Deuxièmement, ces propriétés du système global ne sont donc pas expliquées en utilisant les unités les plus élémentaires qui le composent matériellement, mais à l'aide d'*entités d'ordre supérieurs*. Comme les tenants de la TOFT semblent se considérer comme *organicistes*, nous devons considérer que dans leur point de vue, ces *entités d'ordre supérieur* sont les tissus, les *unités élémentaires*, les cellules, et le *tout*, la tumeur. Cette prise de position est-elle légitime?

b) Une stratégie argumentative non cohérente

Répondre précisément à une telle question nécessiterait un approfondissement de la notion de réductionnisme, qui excéderait le cadre de ce travail. Cependant, une approche même rapide du problème permet de cerner l'incohérence de la démarche d'assimilation de la TOFT à une théorie *holiste*, opposée au *réductionnisme* de la SMT. JA. Marcum, se faisant le porte-voix des études portant sur l'utilisation du réductionnisme en science, en distingue trois types: *théorique*, *ontologique*, et *méthodologique*.

Le réductionnisme *théorique* en est la forme la plus courante. Il consiste à simplifier les théories en réduisant les termes d'une théorie de plus haut niveau (par exemple la biologie), à des termes de théorie de plus bas niveau (par exemple la physique et la chimie) (...). Le réductionnisme *ontologique* simplifie les phénomènes en réduisant des phénomènes complexes (par exemple un organisme biologique), à des

¹MARCUM J-A. *Cancer: complexity, causation, and systems biology*, op.cit. , p.171

²SOTO AM & SONNENSCHIN C. *Emergentism by default : a view from the bench*, op.cit. 2006, p.361

composants plus simples (par exemple les molécules) (...). Finalement, le réductionnisme méthodologique simplifie la recherche en réduisant -généralement en utilisant des moyens techniques- des entités complexes en leurs éléments d'ordre plus bas¹

Etudions comment se place la TOFT vis-à-vis de ces trois types de réductionnisme.

Réductionnisme théorique. Il est clair que les termes utilisés pour décrire la TOFT sont les mêmes que pour la SMT. Si l'on se réfère aux publications de la table 1, 2 et 3, on y parle de *cellules*, de *stroma*, de *gènes*. Notamment, Soto et Sonnenschein n'introduisent pas de mots nouveaux qui se voudraient être une synthèse de composants élémentaires. Le découpage sémantique du vivant est rigoureusement le même.

Réductionnisme ontologique. Les composants considérés par la TOFT sont les même que ceux considérés par la SMT. Soto et Sonnenschein donnent simplement plus d'importance au *tissu*, mais celui-ci est considéré comme un ensemble de *cellules*. L'élément de base du cancer reste la cellule, dont Soto et Sonnenschein ne nient pas la réduction à des molécules, formant notamment l'ADN, support de l'information génétique. De la même manière, dans les expériences utilisées pour défendre la TOFT, on considère la modification de la *nature chimique* et des *propriétés physiques* du stroma.

Réductionnisme méthodologique. Là encore, il est clair que rien de différencie la TOFT de la SMT. Les techniques employées -fusion de tissu, utilisation de molécules carcinogéniques, analyses chimico-physiques des modifications du stroma- sont tout aussi réductionnistes que celles de la biologie moléculaire.

Il est clair qu'aucun de ces trois types de réductionnisme n'est laissé de côté par la TOFT. Cela n'est pas étonnant. Dans la TOFT comme dans la SMT, la cellule reste l'unité de base pour expliquer la cancérogenèse. En effet, il est éloquent de constater que l'un des dogmes de base de la TOFT concerne l'état prolifératif par défaut des cellules. Il faut donc considérer que la *brique de base* est la cellule. Or, c'est justement ce qu'ils définissent eux-mêmes comme une approche réductionniste:

¹MARCUM J-A. *Cancer: complexity, causation, and systems biology*, op.cit., p.171

La cellule est l'*unité* de l'organisme, et donc, les observations réunies au niveau du tissu devraient nécessairement trouver une explication au niveau cellulaire¹.

Dans la TOFT comme dans la SMT, le cancer reste cellulaire. La TOFT prédit que le tissu agit sur les cellules, *via* la stabilité des liaisons entre l'épithélium et le stroma. Affirmer, après cela, que le cancer est une maladie des *tissus*, pris comme un *tout*, afin de justifier un anti-réductionnisme relève donc de la mauvaise foi. D'autre part, les partisans de la TOFT considèrent que les mutations peuvent avoir un rôle *a posteriori* dans le phénomène de tumorigenèse². Ils contestent simplement qu'elles aient le rôle initiateur. D'ailleurs, il est intéressant de constater que bien qu'ils affirment plusieurs fois proposer une vue *organiciste* ou *holiste* de la tumorigenèse, Soto et Sonnenshein renient sans hésiter leur anti-réductionnisme, quand on leur en fait reproche. Un exemple éloquent en est un échange datant de 2005 dans la revue *BioEssay*, entre eux et James Coffman. Ce dernier, dans un article intitulé *On reductionism, organicism, somatic mutations and cancer*, reproche à Soto et Sonnenshein de «se faire les avocats d'une position holiste³». Dans leur *Reponse to Coffman*, Soto et Sonnenshein nient fermement «avoir jamais défendu le holisme», et affirment «défendre une vue hiérarchique de la biologie qui reconnaît l'existence de phénomènes émergents⁴». Finalement, la TOFT peut donc difficilement être considérée comme organiciste. Elle propose simplement de chercher une autre cause à la prolifération cellulaire initiant le cancer que les mutations des oncogènes. Ici comme ailleurs, le réductionnisme, avec comme toile de fond l'unité de la science, reste une *hypothèse de travail*⁵ difficilement occultable. Comme le note Marcum, les deux théories «se heurtent en ce qu'elles identifient chacune un niveau différent d'organisation pour l'étiologie du cancer, et acceptent des hypothèses de base distinctes à propos de l'état prolifératif du cycle cellulaire». Identifier ces prises de position à des dissensions profondes entre *réductionnisme* et *organicisme* ne fait donc que durcir le débat et rend difficile toute tentative de conciliation.

A partir de là, quelles solutions nous proposent les tenants de la TOFT? On le rappelle, il est difficile de trancher empiriquement entre les deux théories. Parallèlement, la double incompatibilité entre les deux théories -biologique et philosophique- est bien mise en valeur. Il

¹SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*, art. cité, p.3

²CAPP JP. *Nouveaux regards sur le cancer*, op.cit.

³COFFMAN JA. *On reductionism, organicism, somatic mutations and cancer*, BioEssay, 2005

⁴SOTO AM & SONNENSCHIEIN C. *Response to Coffman*. BioEssay, 2005

⁵OPPENHEIM P. & PUTNAM H. *Unity of Science as a Working Hypothesis*. University of Minnesota Press, 1958

ne reste donc plus qu'à faire un choix, qui, de manière intéressante, est offert au bon discernement de chacun:

Ces vues sont basées sur des approches philosophiques différentes (...). *Le choix est laissé au lecteur* de décider si une approche apparaît plus prometteuse qu'une autre¹

Il s'agit donc, finalement, d'un acte de foi en un *système philosophique* d'explication du monde. Pour Soto et Sonnenshein, la sortie de la controverse réside donc dans un acte d'adhésion sans équivoque à un système philosophique (*réductionniste* ou *organiciste*). Le changement de paradigme qu'ils réclament à grands cris passe donc nécessairement par l'abandon complet de la SMT au profit de la TOFT. On reconnaîtra aisément que les tenants de la théorie alternative mettent ici en place une stratégie argumentaire visant à s'imposer dans le champ de l'étiologie des cancers. Face à une théorie génétique jugée trop envahissante, la stratégie de lutte consiste à jouer avec la notion de changement de paradigme pour proposer un renversement complet des perspectives. Finalement, loin d'enrichir les perspectives de recherche, la coexistence de plusieurs théories explicatives engendre une *lutte pour la survie* passant par un rejet en bloc des approches concurrentes. Le résultat en est la difficulté à faire coexister différentes théories alternatives.

5) Conséquences

La domination sans partage de la SMT est perçue par certains scientifiques comme une impasse conceptuelle. La grande difficulté éprouvée par les tenants de théories alternatives à ouvrir de nouvelles pistes de recherche pousse à mettre au point une stratégie argumentaire reposant sur une opposition frontale entre la TOFT et la SMT. Les conséquences en sont immédiates. En cristallisant la controverse autour de positions philosophiques inconciliables, ils cherchent à remplacer une monoculture (celle de la SMT) par une autre (celle de la TOFT). Comme nous l'avons montré, le débat ouvert entre *réductionnisme* et *organicisme* est incohérent. Il n'apporte donc rien au niveau épistémique. A l'inverse, il appauvrit fortement l'*inventivité* des scientifiques. En assimilant les théories de la carcinogenèse à des positions philosophiques tranchées, il interdit d'office l'émergence de positions plus nuancées. De manière plus générale, ces oppositions frontales, relayés par des débats philosophiques insolubles, imposent une lutte pour la survie rendant difficiles la coexistence de théories explicatives différentes. Ce mécanisme inhibe sans conteste la diversité épistémique émanant de la science fondamentale, aussi autonome soit elle.

¹SONNENSCHIN C. & SOTO AM. *Competing views on cancer*. J Bio 39, 2014, p.281

Cette conclusion trouve un écho dans les travaux d'Helen Longino concernant l'étude du comportement humain.

III) Pluralisme radical et science appliquée chez H.Longino

Le débat philosophique actuel sur l'unité ou la pluralité des sciences frappe d'emblée par son caractère multiforme (...). Peut-on attendre de nos théories qu'elles constituent une structure unique, de type réductive, ou nos connaissances théoriques forment-elles une sorte de patchwork dont les pièces demeurent autonome les unes des autres ? La coexistence de plusieurs modèles incompatibles d'un même phénomène peut-elle être épistémiquement satisfaisante, ou doit-on attendre une convergence des représentations que nous délivre la science ?¹

La *pluralité* des représentations et des théories dans certains domaines de la science est indubitable. Le cas de l'étude du comportement humain est ici exemplaire. Comment penser la coexistence de la génétique moléculaire, de la psychologie, de la sociologie, investiguant le même objet ? Une approche doit-elle primer sur les autres ? Ou doit-on considérer que chacune des approches a la même valeur épistémique ? Malgré leur formulation moderne, ces interrogations sont anciennes. L'opposition classique entre l'âme et le corps pose implicitement les mêmes questions. D'autre part, elles soulèvent des problèmes généraux quant à la structure de nos connaissances théoriques sur le monde. Nous avons terminé la section précédente en mettant en évidence la difficile coexistence de théories concurrentes dans l'étiologie du cancer. Plus précisément, nous avons montré que la mise en évidence d'incompatibilité entre les modèles explicatifs devient une stratégie argumentative visant à abandonner *complètement* la théorie ancienne au profit de la nouvelle. Ainsi, le cas du cancer peut apporter des éléments au débat: clairement, un grand nombre de facteurs tendent à limiter la pluralité des modèles explicatifs dans un champ donné. Nous avons identifié l'utilisation de notions philosophiques clivantes comme un des mécanismes promouvant le monolithisme des cultures scientifiques. Avant d'utiliser plus avant l'exemple de la cancérologie, nous allons établir un parallèle entre nos analyses et celles de H.Longino portant sur les études comportementales. Cela nous permettra notamment de faire le lien entre les débats sur le pluralisme et ceux portant sur les relations entre science *pure* et *appliquée*, à travers la notion de *pluralisme pragmatique*.

¹RUPHY S. *Puralismes scientifiques. Enjeux épistémiques et métaphysiques*. Hermann Philosophie, 2013, p.9

1) Pluralisme modéré, pluralisme radical

Il y a plusieurs réponses philosophiques à la pluralité dans un domaine donné des sciences. Un *moniste* soutiendra que si un domaine est caractérisé par de multiples approches incompatibles, c'est une phase temporaire; il doit y avoir, à la fin, un modèle complet de tous les phénomènes. Des formes *modérées* de pluralisme supposent que la pluralité des questions supporte des approches différentes et non-réductibles, mais toujours compatibles (...). Le monisme et le pluralisme modéré voient tous deux la pluralité comme éliminable. Cependant, des formes *radicales* de pluralisme soutiennent qu'il existe des domaines d'investigation caractérisés par une pluralité de théories non-éliminable (...) et que cette situation ne doit pas être jugée comme un échec¹

L'analyse qu'opère Longino présente le mérite de résumer de manière claire les types d'attitudes philosophiques adoptées face au problème de la pluralité en science. La pensée la moins apte à accepter la pluralité comme nécessaire et inévitable est qualifiée de moniste : une seule théorie doit finir par s'imposer. Une démarche de réduction permet alors de formuler les lois issues de tous les domaines d'étude dans un langage commun, typiquement celui de la physique. La pensée moniste postule donc la nécessaire unité des sciences. Les autres catégories relevées par Longino sont plus intéressantes dans le cadre de ce travail. Il existe, nous dit Longino, une forme modérée de pluralisme, c'est à dire une pensée acceptant la coexistence nécessaire de théories n'entretenant pas de relation de réduction. Ce pluralisme est alors qualifié de modéré car il est supposé pouvoir, néanmoins, se résorber. L'archétype de cette forme de pluralisme réside dans les travaux de S.Mitchell. Notamment, son article de 2002 (*Integrative Pluralism*²) explicite et exemplifie clairement une forme modérée de pluralisme que l'auteur nomme *pluralisme intégratif* :

Je défends un modèle intégratif pour comprendre le pluralisme. Cette vue est basée à la fois sur la complexité et la contingence de l'organisation biologique et sur le caractère idéalisé des modèles biologiques. Dans ce cadre, l'explication devient un espace d'intégration des divers modèles

Pour Mitchell, la coexistence de différents modèles explicatifs d'un phénomène donné s'explique par la notion de *niveau d'analyse*. En posant des questions portant sur des échelles variées, les scientifiques encouragent une forme de pluralisme *compatible*, ou *non-compétitif*.

¹LONGINO H. *Studying Human Behavior. How Scientists Investigate Agression and Sexuality*. The University of Chicago Press, 2013, p.137

²MITCHELL S. *Integrative Pluralism*. Biology and Philosophy 17, 2002

L'exemple développé par Mitchell porte sur la division du travail chez les insectes sociaux. Elle relève deux niveaux d'explications, utilisant soit des arguments *adaptationnistes*, soit relevant de *l'auto-organisation* :

L'approche standard pour étudier les patrons complexes de la division du travail est *adaptationniste*. Autrement dit, l'organisation du travail au sein d'une colonie est analysée afin de déterminer ce qui serait optimal en terme d'ergonomie (...). L'explication adaptationniste ignore (*black-boxes*) les mécanismes par lesquels cette organisation est générée. Elle ignore la physiologie ou le développement du phénotype de la colonie. Ce faisant, elle suppose implicitement qu'importe le trait phénotypique exprimé, la sélection naturelle sera capable d'optimiser les variations de ce trait. Or, la manière dont ces traits se développent restreint la gamme d'adaptations adaptatives pertinentes. En particulier, les modèles d'auto-organisation mettent en avant la possibilité que la sélection naturelle ne puisse pas expliquer totalement la division du travail chez les insectes

Deux postures peuvent donc être adoptées face à l'observation de la division du travail chez les insectes. Une approche adaptationniste expliquera les observations par des considérations liées à l'ergonomie, et donc la supériorité évolutive, de l'organisation observée. Cette démarche ne tient pas compte des mécanismes de genèse des phénotypes. Une autre approche, radicalement différente, s'intéresse aux phénomènes d'auto-organisation déterminant la structure observée. A première vue, ces deux niveaux constituent des démarches déconnectées, et constituent donc une forme de pluralité des cadres explicatifs. Cependant, Mitchell note que l'étude des formes d'organisation *possibles* limite nécessairement les explications adaptationnistes. Autrement dit :

Les explications évolutionnistes et développementales peuvent être reliées de manière à ce que la réponse à l'un des types de question soit nécessaire pour répondre à l'autre type de question. *La différence des niveaux d'analyse masque leur interrelation*

Il y a donc, pour Mitchell, un espoir d'*intégration* des deux niveaux d'explication, qui ne sont pas incompatibles car dépendant l'un de l'autre. Cette idée d'intégration se retrouve à l'intérieur d'un même niveau. Mitchell analyse les rapports existant entre les différentes théories, en apparence incompatibles, expliquant l'auto-organisation des sociétés d'insecte. Elle en relève trois :

Je considère trois types de modèles auto-organisationnels qui ont été avancés pour expliquer la division du travail. Ils font appels, respectivement, à la diversité génétique, à l'architecture de la ruche, ou à l'apprentissage individuel¹

L'argument central de Mitchell consiste à relever que chacun de ces trois types d'explications ne s'applique qu'en *ignorant* explicitement le rôle potentiel tenu par les deux autres. Comme le note Longino :

Mitchell affirme que pour la pluralité entre les niveaux d'explication comme pour celle existant au sein d'un niveau donné, chaque modèle est une idéalisation qui s'applique à un système dans lequel seul le facteur étudié est en jeu²

Notons, sans entrer dans le détail, que cette conception de la pluralité rejoint en apparence celle de Nancy Cartwright, qui note que les lois de la physique ne sont pas universelle car valables simplement *ceteris paribus*³. Mitchell note cette similarité, mais s'en démarque radicalement :

Cartwright a souligné la fausseté des théories et des modèles scientifiques. L'introduction nécessaire d'une clause *ceteris paribus* pour rapprocher le monde idéal du monde réel met en évidence la particularité de nos modèles explicatifs (...). Cartwright utilise cette caractéristique épistémique pour générer un type de pluralisme décrit par une relation de *patchwork* entre les divers modèles et théories que nous construisons pour expliquer le monde (...). Cependant, je pense que plus de choses peuvent être dites à propos des relations entretenues par les différents constituants de ce pluralisme⁴

Alors que pour Cartwright, et dans le cadre d'un pluralisme radical en général, la diversité des modèles explicatifs doit être acceptée comme la structure nécessaire de notre connaissance du monde, Mitchell défend la possibilité d'une *intégration*. L'argument épistémique fondamental permettant d'avancer cet argument est résumé comme suit par l'auteur :

Quelque soit la complexité, et le nombre de causes impliquées dans la génération d'un phénomène à expliquer, ce dernier a toujours *une unique histoire causale*

¹MITCHELL S. *Integrative Pluralism*, art.cité. p.60

²LONGINO H. *Studying Human Behavior. How Scientists Investigate Agression and Sexuality*, op.cit., p.14

³CARTWRIGHT N. *The Dappled World. A Study of the Boundaries of Science*. Cambridge University Press, 1999

⁴MITCHELL S. *Integrative Pluralism*, art.cité, p.64

Cette position épistémique permet à Mitchell de fonder les bases de son *pluralisme intégratif*. La pluralité dans l'espace des modèles n'exclut en rien la possibilité de réaliser une explication les prenant tous en compte :

Le pluralisme dans le champ des modèles peut et doit coexister avec leur *intégration* dans la génération d'une explication pour les phénomènes biologiques complexes¹

Il s'agit donc de déterminer la part de chacun des modèles à disposition dans *l'histoire causale* complète du phénomène. L'important, pour Mitchell, est de garder présent à l'esprit une constante volonté d'intégration des théories. Cette démarche doit guider l'étude des objets complexes (c'est à dire multi-causaux) en biologie. Longino rejette catégoriquement cette position. Pour elle, il est contre-productif de chercher à obtenir une représentation causale unifiée d'un phénomène à partir de modèles parcellaires :

Bien qu'il soit possible de modéliser la manière dont une telle intégration fonctionnerait, il devient vite difficile de déterminer empiriquement quelle intégration est correcte parmi les nombreuses possibles. Nous restons alors *métaphysiquement* restreints au fait que de multiples facteurs sont intégrés dans notre monde, sans être pour autant capable de démontrer la supériorité relative de l'un de nos modèles (...). *Epistémologiquement*, on apprend plus d'un système en utilisant des représentations partielles multiples (...) plutôt qu'en essayant d'obtenir une représentation complète de toutes les interactions causales²

Il y a donc une nécessité métaphysique à accepter la pluralité sans chercher l'intégration. Ce fort *ancrage métaphysique* du pluralisme de Longino justifie une position radicale prônant l'acceptation d'une coexistence *permanente* de théories incompatibles pour certains systèmes :

Notre compréhension de ces systèmes ne doit pas passer par l'intégration des différents modèles, mais par la reconnaissance que chacun de ces modèles représente un aspect du système³

Toute tentative d'intégration est alors taxée de *moniste*:

Le pluralisme de Mitchell est guidé par des intuitions monistes, selon lesquelles à un système doit correspondre un modèle explicatif intégrant divers processus

¹Idem

²LONGINO H. *Studying Human Behavior. How Scientists Investigate Agression and Sexuality*, op.cit., p.147

³Idem

Longino, bien que concédant que dans certains cas, la pluralité des théories est effectivement passagère (elle parle alors de pluralisme élimiable), affirme l'existence de système pour lesquels la pluralité est une nécessité. Le pluralisme est alors *non-éliminable*. Dans ce dernier cas :

Chaque approche offre un savoir partiel qui n'a pas besoin d'être congruent ou commensurable avec le savoir produit avec d'autres approches, même quand leur objet d'étude sont les mêmes¹

La situation de pluralité est alors *nécessairement* indépassable. Afin d'illustrer son point de vue et de proposer une démarche pour gérer cette pluralité dérangeante, Longino détaille un exemple de domaine qui, pour elle, rentre dans le cadre de ce pluralisme non-éliminable : le comportement humain.

2) Les recherches sur le comportement humain comme étude de cas

Dans son ouvrage, Longino s'attache à mettre en exergue la diversité des approches coexistant dans l'explication de deux manifestations comportementales, l'agressivité et la sexualité. Elle recense quatre approches principales, dont elle étudie en détail les objets et les méthodes :

J'examine les approches classiques et de génétiques moléculaires, les approches socio-environnementales, les approches neuro-anatomiques (...), et finalement, ce que j'appelle l'approche populationnelle (p.3).

Le travail de Longino consiste à montrer que ces approches sont incompatibles et que chacune constitue "un savoir partiel, conditionné par une caractérisation particulière de ce que j'appelle le *paysage causal*" (p.15). Le pluralisme radical de Longino appliqué à ce cas d'étude l'amène alors naturellement à affirmer l'impossibilité d'une intégration entre ces différentes approches:

Ces débats pourraient résulter en une discipline unitaire, avec une seule approche et une seule théorie; ils peuvent également résulter en des disciplines multiples, avec de multiples approches et théories (p.14)

¹*Ibid.*, p.8

Dans ce dernier cas, nous dit Longino, il faut accepter la pluralité des théories comme l'approche la plus pertinente épistémiquement, et ne pas chercher d'*intégration*. Or, l'auteur constate que les chercheurs eux-mêmes sont loin d'accepter cet état de fait:

Les chercheurs eux-mêmes adoptent une attitude dialectique caractérisée par le monisme: une approche émergera comme la seule bonne; elle sera exclusive et fondamentale. Les résultats des approches alternatives devront être exclus ou expliqués par le cadre théorique dominant (p.141)

Pour Longino, une des explications à ce refus de la pluralité vient d'une crispation du débat autour de *positions intellectuelles antagonistes*:

Les avocats des approches génétiques, ceux des approches environnementales, et ceux des approches développementales traitent la situation comme un conflit entre des positions intellectuelles antagonistes. Chacun considère en outre que la théorie opposante est toujours, bien que faussement, la plus généralement acceptée (p138).

Ces *positions intellectuelles antagonistes*, elles résident par exemple dans l'opposition frontale entre *nature* et *culture*:

Le débat entre nature et culture est un des plus familiers des publications concernant le comportement humain (p.9)

Pour Longino, les scientifiques étudiant le comportement humain ont tendance à se ranger derrière ces débats philosophiques fondamentaux et insolubles, et construisent ainsi un rejet systématique et entier des théories adverses. L'argument de Longino rappelle de manière frappante notre analyse de la controverse entre la TOFT et la SMT. L'invocation de positions philosophiques inconciliables sert à justifier un manque de tolérance pour la pluralité: il faut faire le choix d'un système d'explication. Or, si l'on en croit Longino, la pluralité doit persister, puisque toutes les approches ont la même valeur de vérité. Elle propose donc, tout naturellement, une position intellectuelle à adopter pour faciliter l'acceptation du pluralisme.

3) Pluralisme pragmatique

Un des problèmes posé par le pluralisme est celui de l'*intervention* (c'est à dire de la science appliquée), dans un contexte de multiplicité des approches. Cette question

prend place au sein d'une description erronée de la connaissance scientifique, qui sépare le savoir pur de ses applications et suppose que la recherche *pure* fournit le modèle explicatif d'un phénomène, et que ce modèle peut ensuite être appliqué à la résolution de problèmes pratiques (p.149).

Pour Longino, le problème principal posé par l'acceptation de la pluralité des explications est celui de la *science appliquée*. Plus spécifiquement, elle met en valeur l'incompatibilité manifeste existant entre le *modèle linéaire* de construction et de d'application de la connaissance scientifique et l'existence d'une pluralité des théories. Si l'on doit se baser sur la connaissance des lois générales à l'œuvre dans l'émergence d'un comportement pathologique afin de le soigner, la pluralité est, *a priori*, embarrassante. Longino doit donc proposer une vision du travail des cliniciens en accord avec sa défense du pluralisme, car:

Même si les chercheurs académiques ergotent sur la compatibilité de leurs conceptions, les cliniciens doivent se contenter de la multiplicité des cadres d'interprétation pouvant guider leur pratique (p.144).

La réponse apportée par Longino tente d'apporter une solution à la fois aux angoisses potentielles des cliniciens, et au problème plus général du rejet de la pluralité. Pour ce faire, elle place les considérations *pragmatiques* au centre des préoccupations des scientifiques. Ces derniers doivent accepter de reconstruire l'étiologie des maladies mentales sur la base d'une causalité interventionniste. Sans rentrer dans le détail, notons que la conception de la causalité développée par John Woodward postule que:

Une condition nécessaire et suffisante pour que X soit une cause directe de Y par rapport à un ensemble de variables V est qu'il soit possible d'intervenir sur X de manière à modifier Y, ou la distribution de probabilité sur Y, lorsque l'on fige à une valeur particulière les autres variables Zi dans V¹.

Basiquement, X est une cause de Y si une modification de X génère une modification de Y. L'intuition présente derrière cette définition est qu'une *cause permet de manipuler son effet*. La conception de Woodward est donc naturellement centrée sur l'action. On peut distinguer des causes en intervenant sur la pathologie. Cet argument a été repris par des psychiatres qui, menés notamment par l'américain Kendler, tentent de réinventer le concept de causalité dans le domaine des maladies mentales. Longino lit cet argument comme suit:

¹MARCELLESI A. *L'interventionnisme permet-il une causalité « descendante »?* Arguments Philosophiques, 2010, p.2

Les auteurs [Kendler et *al.*] utilisent la causalité interventionniste de John Woodward pour affirmer que la compréhension des désordres psychiatriques est atteinte de manière plus efficace en déterminant les interventions qui augmentent ou réduisent l'incidence d'un désordre donné (...). Le pragmatisme de l'interventionnisme de Kendler doit permettre de dresser des cartes guidant l'action sans privilégier de mécanisme causal particulier (p.149).

On voit aisément comment porte l'argument de Longino. En se concentrant sur l'analyse de ce qui *fonctionne* et de ce qui ne *fonctionne pas*, on ne rejette pas *a priori* de cadre explicatif. Voici comment Kendler expose sa méthode:

La diversité des méthodes de recherche appliquées aux désordres psychiatriques résulte en une quantité pléthorique et déroutante de relations causales. Pour y voir plus clair, le modèle interventionniste (IM) de la causalité est attractif à plus d'un titre. Premièrement, il connecte la causalité avec les intérêts pratiques de la psychiatrie, en la définissant comme «ce qui arriverait si l'on intervenait sur le système», une question importante pour ceux qui cherchent à prévenir et traiter les maladies (...). Enfin, l'IM fournit un modèle cadre empirique unique et simple pour évaluer la pertinence des affirmations ayant trait à la psychiatrie, tout en évitant les arguments métaphysiques stériles à propos du corps et de l'esprit¹

Le modèle interventionniste permet donc, en premier lieu, de se centrer sur les *intérêts pratiques* de la psychiatrie sans accepter un modèle explicatif plutôt qu'un autre. Pour Longino, ce type de recherches s'oppose donc à la quête *a priori* de lois explicatives globales:

Il met en faute une vision de la démarche scientifique qui considère la recherche de lois comme prioritaire, au risque d'engendrer des *débats stériles entre les différentes approches* (...). Le type de succès envisagé par Kendler est limité à l'amélioration de *l'action thérapeutique* sur les désordres mentaux. Cette recherche n'a pas pour but de mener à une *théorie globale* du comportement humain (p.149-150).

Longino oppose donc la démarche des scientifiques *fondamentalistes*, recherchant activement une théorie explicative unique et globale (ce qui les conduit à rejeter le pluralisme), et les scientifiques tournés vers la pratique. Pour ces derniers, *tout ce qui marche est bon*, pourrait-on dire en paraphrasant Feyerabend. La description de l'étiologie de la maladie étant construite à partir des résultats des *interventions* réalisées, la pluralité des modèles explicatifs n'est plus un problème. Cet argument de Longino a le mérite de souligner

¹KENDLER *Interventionist Causal Models in Psychiatry: Repositioning the Mind-Body Problem*. Psychological Medicine, 2009, p.881

la particularité des démarches pragmatiques, qui ne sont pas affectées par l'absence de cadre théorique clair. Nos analyses historiques, à première vue, convergent avec les conclusions de Longino. En effet, la grande majorité des traitements contre le cancer utilisés par le passé et encore aujourd'hui illustrent abondamment les réussites de telles démarches. Rappelons ici, en guise d'exemple, le développement de la radiothérapie (chapitre 1), ou de la chimiothérapie (chapitre 3). Dans les deux cas, nous avons largement mis en évidence que la recherche de traitement a été guidée par l'efficacité des *interventions* menées par les cliniciens. L'étiologie du cancer était alors pensée en fonction des résultats des expériences cliniques.

Cependant, nous avons également mis en évidence le rôle de cette démarche pragmatique dans la *construction des modèles explicatifs*. Longino ignore ce point, se contentant de noter que l'amélioration de l'action thérapeutique n'a *aucun but épistémique*. Ce faisant, elle passe sous silence un aspect pourtant essentiel de cette pratique clinique dont elle vante les mérites vis-à-vis du pluralisme. Avant de revenir sur le cas du cancer, et afin de l'éclairer, arrêtons-nous un instant sur ce que Kendler dit *précisément* des apports de son modèle interventionniste sur le plan épistémique:

Un modèle scientifique approprié à la psychiatrie doit mettre l'accent sur la *compréhension des mécanismes*. Cette approche correspond bien à un cadre multi-causal et fournit un paradigme réaliste pour le progrès scientifique, se basant sur la compréhension des mécanismes via la *décomposition* et le *ré-assemblage* (...). Je montre comment ces progrès peuvent être faits en utilisant cette approche de décomposition et ré-assemblage malgré la complexité et la nature non-additive des processus étiologiques impliqués. Qu'est-ce que j'appelle une approche mécaniste? La différence entre les approches réductionnistes, mécaniste et émergentistes peuvent être illustrées à l'aide d'une petite histoire. Supposons que notre tâche soit de comprendre un système de chauffage. Le réductionniste radical identifie le thermostat comme le caractère fondamental du système-celui qui conduit les processus basiques. Il le prend à part et explique son fonctionnement à partir de principes d'ingénierie bien connus. Alors, il pourra affirmer: «tout est là». L'émergentiste radical fait un graphe des fluctuations de température dans la pièce, découvre des rythmes circadiens et les prédit avec un système statistique complexe. Il conclut alors: «tout est là». La recherche orientée *mécaniquement* analyse la pièce comme un système complexe à plusieurs niveaux, incluant un thermostat, des conduites, des gains et pertes de chaleur, un degré d'isolement, une alternance de saisons, des activités humaines. Elle développera un modèle de travail complexe basé sur une compréhension des différentes parties du système de leurs interactions, afin de fournir la «meilleure explication». En suggèrent d'adopter une approche

mécaniste de l'explication en psychiatrie, je veux dire que celle-ci doit rendre compte des *mécanismes causaux* et de la manière dont ils *s'instancient dans le monde*. Notre tâche est de clarifier les *mécanismes* que sous-tendent et ont un impact sur les processus du cerveau ou de l'esprit tels que l'humeur, la perception, la formation des croyances de telle manière que nous puissions *comprendre les mécanismes causaux par lesquels ils se désorganisent* dans les maladies psychiatriques¹

Il est frappant de constater à quel point la pensée de Kendler se rapproche de celle de Mitchell. Dans les deux cas, la conscience d'une causalité multiple, agissant à différents niveaux, n'empêche en aucun cas l'*intégration*. Kendler le dit clairement: la méthode doit être de *décomposer*, puis de *ré-assembler*. La phase de décomposition implique l'acceptation de la pluralité des théories. Il s'agit de connaître, indépendamment, les différents mécanismes causaux. Durant cette étape, il faut garder à l'esprit cette pluralité d'explications possibles, c'est à dire faire preuve de *pluralisme*. La phase suivante, que proposent Kendler et Mitchell, s'oppose au pluralisme radical de Longino. Il s'agit en effet de chercher à *intégrer* la connaissance des différents mécanismes causaux à l'œuvre afin de fournir une *explication* complète. L'explication est alors conçue comme la connaissance de la part prise par chacun des agents causaux dans la détermination du phénomène final. La démarche de Kendler n'est donc, ni plus ni moins, qu'une illustration du *pluralisme intégratif* de Mitchell. L'ajout de Kendler concerne le *modèle interventionniste*. Il permet de placer la pratique clinique, et plus généralement, la recherche orientée par l'usage, dans le cadre d'un pluralisme intégratif. En effet, pour Kendler, la pratique clinique, dynamisée par la recherche des causes au sens de Woodward, a un impact important sur la construction de modèles explicatifs:

Clarifier les différentes influences causales est très utile pour structurer la recherche des mécanismes sous-jacents. [Le modèle interventionniste] fournit la rigueur conceptuelle dont a cruellement besoin la modélisation multi-échelle (...). Enfin, il fournit une méthode claire pour juger à la fois la généralité et la profondeur des explications²

Autrement dit, si le modèle interventionniste est gage de pluralisme des modèles explicatifs, il tend également à les intégrer en une théorie explicative globale. Le pluralisme radical de Longino se trouve donc trahi par celui-là même qui devait le défendre. La raison en

¹KENDLER *Explanatory Models for Psychiatric Illness*. Am J Psychiatry, 165(6), 2008, p.696.

²KENDLER *Interventionist Causal Models in Psychiatry: Repositioning the Mind-Body Problem*, art. cité, p.882

est claire. La thèse de Longino est une posture métaphysique dont la radicalité est insatisfaisante. En postulant que le pluralisme dans les sciences du comportement est *indépassable*, elle s'oppose violemment à une tentative d'intégration des modèles existant. Cette tentative, telle qu'elle est exemplifiée par Kendler et Mitchell, semble émaner naturellement de la démarche scientifique. Intuitivement, une explication n'est jugée satisfaisante que si elle est *unique*, dût-elle faire appel à de nombreux mécanismes causaux. L'objectif de ce mémoire n'est pas de discuter en profondeur de la pertinence épistémique de cette volonté d'intégration; cependant, il nous semble raisonnable de supposer qu'interdire toute tentative d'intégration au nom du pluralisme est une attitude *insatisfaisante*, allant à l'encontre de la démarche la plus naturelle de recherche d'une *explication*. Le pluralisme intégratif nous semble une attitude philosophique plus pertinente, au niveau *descriptif* et *normatif*. Au niveau descriptif (la manière dont est produite la connaissance par les communautés scientifiques), les exemples donnés par Mitchell et Kendler vont être complétés en convoquant nos analyses historiques concernant la lutte contre le cancer. Au niveau normatif (la manière dont devrait être produite la connaissance afin de garantir sa validité), il semble raisonnable de supposer que *si* différents niveaux explicatifs ont l'opportunité de se développer de manière équivalente, alors une tentative d'intégration ne peut être néfaste sur le plan épistémique. La condition est, bien évidemment, d'*accepter la pluralité des théories* comme une étape nécessaire à leur intégration au sein d'une explication. C'est dans la formulation de cette condition que le travail de Longino prend tout son intérêt. Pour Longino, si on cherche d'emblée une théorie globale, les oppositions entre écoles de pensée stérilisent le débat et en diminuent fortement la valeur épistémique. À l'inverse, un modèle où l'*intervention* prime est, de par sa nature même, plus tolérant. La recherche des mécanismes causaux par cette technique met le clinicien face à différents niveaux d'explication, dont il tolère la coexistence puisque son but n'est pas de *construire une connaissance globale* mais d'*affiner une connaissance pratique*. Cette situation est donc propice à la coexistence de différentes théories, puisque le censeur n'est pas la cohérence du système, mais l'efficacité pratique des diverses approches. Ce que Longino ne décrit pas, et qui est pourtant clairement explicité par Kendler, c'est l'ancrage des observations réalisées par la recherche appliquée dans les différents modèles explicatifs. Le modèle interventionniste ne se contente pas de chercher l'efficacité thérapeutique, il fournit une connaissance de la pathologie qui vient enrichir les différents modèles à disposition. Les principes du *pluralisme intégratif* peuvent alors jouer, et tenter de fournir une explication globale au phénomène. Ces conclusions théoriques trouvent un écho intéressant dans nos analyses historiques concernant la lutte contre le cancer.

4) Cas de la lutte contre le cancer.

Nous avons élucidé, dans les chapitres précédents, les mécanismes ayant présidé à la construction d'une connaissance théorique et pratique sur le cancer. Cela va nous permettre, tout d'abord, d'explicitier les formes prises par le *modèle interventionniste* dans ce cadre. En effet, nous y avons abondamment mis en évidence la prégnance des raisonnements par essais-erreurs propres à la clinique. Dans le cas de la radiothérapie, nous avons montré que l'observation de l'effet des radiations sur les tumeurs a guidé, d'une part, la mise en place des protocoles de soin, mais également la formulation de liens de causalité à la Woodward:

a) Si on stimule le système immunitaire à l'aide de radiations X, alors le cancer régresse. L'impossibilité des cellules de l'immunité à reconnaître les cellules tumorales est donc une cause du développement des cancers.

b) Si on irradie des cellules tumorales, elles meurent préférentiellement, à la manière des cellules non-différenciées. Une des causes du cancer est donc la dé-différenciation des cellules.

D'autres observations cliniques viennent complexifier le tableau:

a) Des substances exogènes peuvent causer le cancer. Le cancer est donc apporté à l'individu par l'environnement.

b) Le cancer peut se transmettre de génération en génération. Le cancer est donc inhérent à l'individu.

Les exemples se multiplient avec l'émergence de la chimiothérapie, sommet de la démarche interventionniste. Les substances qui fonctionnent sont sélectionnées, et leur mécanisme d'action étudié afin d'améliorer leur efficacité. Point n'est besoin de rappeler ici l'étendue des connaissances générales sur la cellule acquises par cette voie. De manière générale, la démarche pragmatique a permis de développer la chimiothérapie en dehors de tout modèle explicatif de la genèse des cancers. De ce fait, elle a permis la coexistence d'une pluralité d'approches, que nous avons détaillées dans le chapitre 3: chimiothérapie, épidémiologie, origine virale des cancers. Notre analyse de la genèse de la théorie génétique du cancer a montré que c'est l'*intégration* de ces approches qui est à l'origine du modèle explicatif dominant. La coexistence de différentes démarches, facilitée par l'accent mis sur des considérations hautement *pragmatiques*, a donc permis l'éclosion d'une *explication unique* du phénomène. Nous pouvons ajouter que le raisonnement par *abduction* est un moteur privilégié

de cette intégration des diverses approches. En utilisant une mosaïque de données potentiellement contradictoire pour faire émerger une hypothèse explicative, ce type de raisonnement est en effet particulièrement adapté pour tirer profit du pluralisme. Le cas du cancer semble donc, à première vue, légitimer un modèle de *pluralisme intégratif* à la Mitchell porté par le *pluralisme pragmatique* défendu par Longino. L'approche pragmatique semble en effet, de part sa tolérance vis-à-vis de l'absence de cadre théorique clair, favoriser l'accumulation de données contradictoires. Contrairement à la thèse de Longino, et conformément à la notion de pluralisme intégratif, ces données sont alors utilisées pour faire émerger une explication globale.

Cependant, on pourrait rétorquer que l'émergence de la théorie génétique est un cas quelque peu différent de ceux évoqués, indépendamment, par Kendler et Mitchell. En effet, si ces auteurs traitent de l'intégration de différents modèles au sein d'une explication unique, la formulation de la SMT est un cas de création d'un *premier modèle* explicatif. L'équivalent des exemples donnés par Kendler ou Mitchell serait l'intégration de *différents modèles*, situés à des niveaux causaux distincts. Le cas de la SMT et de la TOFT est, à cet égard, exemplaire: la première se concentre sur les altérations génétiques, et la deuxième sur les altérations des tissus. Les deux tentent d'expliquer la totalité du phénomène à partir des liens causaux établis à l'échelle qu'ils choisissent. On se retrouve donc exactement dans le cas de l'opposition mise en évidence par Mitchell entre les explications évolutionnistes et auto-organisationnelles de la division du travail chez les insectes sociaux, ou du conflit, relevé par Longino, entre les approches génétiques et psychologiques du comportement. D'autre part, la similarité des débats existant entre les différentes théories explicatives détaillées par Longino et entre la TOFT et la SMT est notable. Dans les deux cas, la recherche d'une théorie explicative globale conduit les scientifiques à construire un clivage fort entre les théories à disposition. Ce clivage est basé sur des oppositions philosophiques insurmontables: nature vs. culture, ou réductionnisme vs. holisme. Longino, en s'appuyant sur les travaux de Kendler, impute cet état de fait à la prédominance des approches *théoriques*, par essence peu tolérante à la pluralité, sur les approches *pragmatiques*. Mettre l'accent sur ce qui *fonctionne*, au détriment d'une explication cohérente, serait donc un moyen de faire vivre une réelle pluralité dans le champ des théories du cancer. L'hypothèse est séduisante, d'autant plus que l'expérience vécue par les tenants de la TOFT semble la conforter. Rappelons à ce propos les arguments de J-P. Capp:

Je sais qu'il y a un ancrage fort, notamment chez les chercheurs, sur les aspects génétiques et qu'il sera difficile de changer les habitudes. Je dois préciser que les médecins-cancérologues avec lesquels j'ai pu échanger se montrent attentifs à ce nouveau modèle qui leur paraît cohérent. Certains praticiens hospitaliers toulousains ont été particulièrement enthousiastes. En juin, j'ai également pu rencontrer des chercheurs travaillant sur les aspects moléculaires du cancer à l'Institut Gustave Roussy (IGR) de Villejuif. J'y ai trouvé une certaine curiosité, et une attention qui n'avait rien d'une animosité (...). Si les revues scientifiques de recherche moléculaire sur le cancer se montrent souvent plus sectaires, les revues d'oncologie clinique, en revanche, semblent plus ouvertes à de nouvelles hypothèses et à une confrontation avec les modèles actuels. Le principal objectif de mon ouvrage est d'inciter certains chercheurs ou médecins à se lancer dans des programmes de recherche qui permettraient d'explorer ces hypothèses nouvelles. Il y a une attente forte concernant de nouveaux champs de réflexion, notamment de la part des oncologues et des médecins, qui restent confrontés au quotidien aux échecs de leurs molécules¹

Ce point de vue permet de fournir une réponse à la question posée à la fin du chapitre 3: *pour un scientifique désireux d'ouvrir une nouvelle voie de recherche avec, à la clé, des traitements novateurs, quelle est la stratégie la plus efficace? Doit-il chercher à appliquer rapidement ses idées, avant de les avoir complètement affinées, pour générer de nouvelles thérapies? Ou bien doit-il, avant toute chose, construire un programme de recherche fondamentale visant à mettre sur pied une théorie solide s'appuyant sur une description précise de la carcinogenèse?*

Notre propos tend à montrer qu'une solution visant à une application rapide est plus pertinente. La notion de pluralisme pragmatique sera aisément à justifier ce point de vue. Si un modèle explicatif est rapidement jugé pertinent du point de vue de la causalité interventionniste, il aura des atouts de poids pour réussir à survivre face à la théorie dominante. En cherchant à lutter au sein des communautés fondamentalistes, le risque est grand d'entrer dans une controverse stérile fondée sur des positions philosophiques indépassables. Le propos de Longino s'arrête ici. Nous ajoutons que la coexistence des théories alternatives est une étape vers une intégration future au sein d'un modèle explicatif global, selon la notion de *pluralisme intégratif*. Nous voulons croire que l'existence d'un tel modèle serait bénéfique à la mise au point de traitements innovants, tout comme la formulation de la SMT a rendu possible la mise au point de thérapies ciblées efficaces.

¹<http://lesdialoguesstrategiques.blogspot.fr/2012/09/jean-pascal-capp-annonce-un-changement.html>

Nous avons donc à présent les outils nécessaires pour proposer un modèle possible d'organisation de la lutte contre le cancer. Si l'on adhère à la notion de pluralisme pragmatique, il est donc nécessaire d'appuyer fortement la recherche inspirée par l'usage (*i.e* le quadrant de Pasteur). Plus précisément, une interrelation forte entre les quadrants d'Edison et de Pasteur satisferait bien aux exigences de la *causalité interventionniste*. Parallèlement, si l'on invoque le pluralisme intégratif, le souci d'utilisation conjointe des données potentiellement contradictoires récoltées par la recherche inspirée par l'usage rend nécessaire l'existence d'un domaine de la science dont le but explicite est de construire et de tester des modèles explicatifs globaux. D'autre part, comme l'a montré l'exemple de la théorie génétique du cancer, l'existence d'une science non-inspirée par l'usage fournit d'autres types de données pouvant se révéler nécessaires à la formulation d'un tel modèle. Il est bien évidemment possible de supposer qu'une recherche uniquement menée dans le quadrant de Pasteur aurait pu aboutir à un résultat similaire. Mais ce problème revient à poser la question de *l'utilité à long terme de la science pure*, problème insoluble que nous avons d'ores et déjà écartée. L'espace d'intégration des modèles explicatifs n'est donc pas forcément une science fondamentale autonome. Preuve en est la mise au point de la SMT, qui, rappelons-le, a été formulée la première fois dans le cadre du Special Virus Cancer Programm. Quoiqu'il en soit, la conclusion certaine de cette section est qu'appuyer généreusement une recherche tournée vers l'usage n'est pas nécessairement néfaste. La grande tolérance au pluralisme des démarches pragmatiques, comparée à la crispation des débats dans la sphère de la science pure, est un argument de poids en faveur de cette idée.

Il apparaît donc de plus en plus clairement que l'autonomie de la science n'est pas le seul garant de son utilité pratique et épistémique. Afin d'exemplifier cette conclusion, nous allons consacrer notre dernier chapitre à l'analyse d'un cas concret de finalisation de la recherche au niveau étatique: les Plans Cancers. Cette prise en main par l'État français de la lutte contre le cancer, lancée en 2003 sous forme de plans quinquennaux successifs, nous permettra de dessiner un des visages possibles d'une recherche guidée en cancérologie. Nous analyserons tout d'abord l'organisation de la lutte anti-cancer dans le cadre des Plans Cancer, afin de montrer en quoi ils s'opposent au principe, édicté par Bush et cher à de nombreux scientifiques, d'*autonomie de la science*. Nous tenterons ensuite de mettre en évidence leur adéquation avec un idéal de *pluralisme pragmatique*. Cela nous permettra enfin de discuter l'efficacité pratique et épistémique d'un tel modèle d'organisation de la recherche.

Chapitre 5-Les Plans Cancer, exemple de finalisation de la recherche

Résumé

Ce court chapitre permet de clore notre travail sur une illustration contemporaine de la notion d'*autonomie* de la science, appliquée à la lutte contre le cancer. Nous complétons ainsi à la fois la partie descriptive de ce mémoire, dédiée à l'histoire des formes prises par la recherche contre le cancer, et sa partie normative, en commentant un exemple de science *finalisée* au niveau national. Nous montrons tout d'abord en quoi les Plans Cancer, initiés en 2003, constituent un cas de restriction d'autonomie pour la recherche en cancérologie. Nous analysons ensuite les formes prises par la lutte contre le cancer dans ce cadre. Nous mettons en évidence que la recherche est recentrée sur le quadrant de Pasteur, c'est à dire sur une science inspirée par l'usage faisant la part belle aux activités des entreprises pharmaceutiques et aux liens entre clinique et laboratoire. Par une étude détaillée des thèmes de recherche explorés par ce biais, nous soulignons la diversification des voies d'investigation explorées. Cela fournit une illustration concrète des conclusions formulées dans le chapitre précédent.

I) Introduction

Le cancer est une maladie qui nous concerne tous. C'est la raison d'être du plan de mobilisation nationale. C'est un enjeu à la mesure de l'homme. C'est un enjeu de vie. Ouvert par le Président de la République, le chantier de lutte contre le cancer implique l'ensemble des femmes et des hommes, patients, professionnels, chercheurs et gestionnaires. Je vous invite à réunir nos énergies pour combattre ce fléau (...). Pour nous tous que le cancer peut atteindre, ou que le cancer a déjà touché, la recherche c'est l'espoir. L'espoir d'une meilleure compréhension des causes, et donc d'une prévention plus sûre (...). L'espoir d'un traitement plus efficace et mieux supporté, et donc d'une vraie espérance de vie. L'atout majeur de ce Plan sera l'étroite association des médecins, des chercheurs, des patients, et des entreprises pharmaceutiques pour, ensemble, faire reculer la maladie et transformer cet espoir en réalité¹

L'organisation, à l'échelle du pays, de la lutte scientifique et sociale requerrait l'entrée en action de la puissance publique. Comme tout ministre qui se respecte, Paul Strauss initie le processus en mettant en place une commission *ad hoc*, et lui assigne

¹Plan Cancer 2003-2007, p.3

pour tâche de coordonner les travaux et les efforts relatifs à l'étiologie, à la pathogénie, à l'étude clinique, à la thérapeutique et à la prophylaxie du cancer¹

La mise en place de la Commission du cancer en 1925, et le lancement des Plans Cancer à l'orée du XXI^{ème} siècle partagent la même volonté de coordination nationale de l'effort de recherche et de prise en charge des malades. Dans les deux cas, l'action de l'État est justifiée par l'identification d'un fléau social, concernant tous les citoyens et devant donc être l'objet d'une mobilisation de la population et des pouvoirs publics autour d'une cause commune: la lutte contre le cancer. La réunion des volontés et des compétences, la nécessaire union sacrée du monde politique, doit alors permettre de vaincre le fléau, en agissant sur plusieurs plans : la recherche, la prise en charge et le traitement, et la prévention. Chacun de ces trois champs d'implication des pouvoirs publics révèle des problématiques particulières. Les questions du *soin* et du *dépistage*, par exemple, concernent les politiques de santé publique, qui sortent du cadre de ce mémoire. Notons simplement que dans ce domaine, il est bien établi que la naissance du fléau cancéreux a fortement contribué à moderniser, en France notamment, la gestion du monde hospitalier. Le problème des liens entre l'État et la recherche proprement dite (les quadrants de Pasteur et de Bohr, pour reprendre la terminologie de Stokes) est, en revanche, tout à fait central au vu de notre problématique. La question de *l'autonomie de la science* est en effet liée, comme nous l'avons montré, à la pression constante exercée par les *besoins immédiats*. Mais clairement, les relations entre l'État, (généreux) bailleur de fond, et la (dispendieuse) science fondamentale posent le même genre de problème. D'une part parce que, de manière générale, tout guidage des voies de recherche par une puissance extérieure au champ scientifique est naturellement considéré comme un frein à *l'autonomie* –au sens de Bush, c'est à dire la possibilité laissée aux scientifiques de gérer eux-mêmes la répartition des fonds qui leur sont attribués. D'autre part, comme nous allons le voir, l'implication de l'État dans la définition des politiques de recherche revient automatiquement à donner plus de poids à une science tournée vers l'utilité pratique –c'est-à-dire une science caractéristique du quadrant de Pasteur et d'Edison. Ainsi, le problème des liens entre les aspects politiques et scientifiques de la lutte contre le cancer rejoint clairement les thèmes abordés dans ce travail. Or, le lancement des Plans Cancer en France correspond clairement à une volonté étatique d'influer sur l'organisation de la recherche en cancérologie, notamment en promouvant « l'étroite association des médecins, des chercheurs, des patients, et des entreprises

¹PINELL P. *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., 1992, p.161

pharmaceutiques». L'étude précise des modalités de mise en place de ces Plans Cancers peut donc être un exemple pertinent permettant d'illustrer les considérations précédentes. Nous allons, en un premier temps, analyser les justifications données à l'intervention étatique dans le champ de la cancérologie. La comparaison avec la prise en main de la lutte contre le cancer dans les années 20-30 nous permettra d'établir les spécificités du contrôle de la recherche conditionnée par les Plans Cancer, dont nous étudierons dans un second temps les modalités précises. Enfin, nous présenterons le type de recherche menée sous leur égide, afin de d'illustrer les conclusions des chapitres précédents.

II) Pourquoi des Plans Cancer?

Le premier «Plan Cancer» a été impulsé durant le second mandat du président J.Chirac. Il s'agissait d'une *mission interministerielle de lutte contre le Cancer*, conçue sur la base d'un rapport rendu par une commission d'orientation présidée par Jean-François Mattei, alors Ministre de la Santé, et Claude Haigneré, ministre de la Recherche. Ce plan devait mettre en place, sur cinq ans (2003-2007), «des éléments concrets d'une politique moderne de santé publique visant à lutter contre les pathologies cancéreuses¹». Ce premier plan a été relancé en 2009 par le président N.Sarkozy. Son deuxième «Plan Cancer» (2009-2013) «s'inscrit dans la continuité du Plan cancer 2003-2007 et repose, en partie, sur le socle de ses mesures, qu'il va falloir pour beaucoup consolider, pour certaines en assurer l'application, et pour d'autres en adapter la mise en œuvre²». Le but de cette première partie est d'analyser la manière dont sont présentés les Plans Cancer dans les brochures officiels *Plan Cancer 2003-2007* et *Plan Cancer 2009-2013*. La justification de l'engagement de l'État, et la forme générale pris par cet engagement, seront ainsi décryptés, et comparés aux modalités de d'action de la puissance publique dans les premiers temps de la lutte contre le cancer. Nous mettrons ainsi en valeur la volonté actuelle de modéliser explicitement les directions prises par la recherche, opposée directement à la vision d'un État simple bailleur de fond prônée par le *modèle linéaire* du développement scientifique.

¹Plan Cancer 2003-2007, p.6

²Plan Cancer 2009-2013, p.3

1) De l'identification d'un fléau social à la nécessaire action de l'État

Comme nous l'avons déjà noté, l'émergence du cancer comme *fléau social* dans la première moitié du XX^{ème} siècle est un sujet d'étude classique. Notamment, pour reprendre des travaux cités précédemment, l'ouvrage de S. Mukherjee¹ *L'empereur de toutes les maladies: une biographie du cancer* comme celui de Patrice Pinell². *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)* illustrent bien cette idée. Clairement, aux États-Unis comme en France, la première moitié du XX^{ème} siècle est marquée par la reconnaissance progressive du cancer comme *ennemi public*, à vaincre à tous prix. Des campagnes de sensibilisation aux accents guerriers invitent à l'union nationale pour mettre à bas une maladie représentant un véritable danger pour la société dans son ensemble. Il est intéressant de constater que cette ré-intégration du cancer dans la sphère publique se retrouve dans la rhétorique utilisée pour justifier les récents Plans Cancer. La présentation du Plan 2003 s'ouvre en effet de cette manière:

Le cancer est une maladie qui nous concerne tous. Chaque année, 280 000 nouveaux cas sont diagnostiqués ; le cancer tue 150 000 personnes par an. Il est la première cause de mort prématurée. En 10 ans, il aura tué autant que la première guerre mondiale (...). Je vous invite à unir nos énergies pour combattre le fléau.

L'étendue de la menace permet ainsi aux autorités de décréter une *union sacrée* autour de cet ennemi commun, adressée à chaque Français par le ministre de la Santé dans un document rédigé de sa main. C'est donc un véritable *plan de mobilisation national* qui est présenté à la population : la France toute entière part en guerre contre la maladie. Et comme dans toute guerre, c'est naturellement à l'État de prendre les commandes. Cette rhétorique guerrière, couramment utilisée dans la lutte contre le cancer, ne sert cependant pas à justifier le même type d'action, selon les lieux et les époques.

Patrice Pinell fait remonter les premières politiques publiques anti-cancer aux années 20. L'État prend conscience, en cette période d'après-guerre, que la lutte contre le cancer réclame des moyens matériels inédits. Le prix exorbitant du radium autorisait par exemple un État comme la France, à la veille de la première guerre mondiale, à n'en posséder que quelques grammes. Très vite, l'organisation des structures situées en première ligne du combat anti-cancer s'avèrent inadaptée: les hôpitaux, peu équipés en matériel de radiothérapie, ne peuvent

¹MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit.

²PINELL P. *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit.

satisfaire les demandes de traitement qui affluent, et les moyens d'action classiques de la santé publique sont inadéquats. Dans ce cadre, l'entrée en scène des pouvoirs publics était fortement attendue. Ainsi, l'entre-deux guerre voit émerger, dans les pays développés, les premières politiques publiques de lutte contre le cancer:

Commence alors l'époque des politiques de lutte contre le cancer. Les gouvernements d'un nombre croissant de pays entrent en scène, la Société des nations s'implique et crée en 1925 une Commission du cancer, avec l'ambition de coordonner les efforts.¹

La prise en charge étatique de la lutte contre le cancer en France débute officiellement en 1923, avec la création d'une Commission du Cancer auprès du ministère de la Santé. Cette intervention politique dans la sphère scientifique et médicale s'ancre dans l'idée d'une guerre totale contre le nouveau fléau social, qui requiert dès lors l'intervention de la puissance publique, en tant qu'agent *coordinateur*: pour le ministre Paul Strauss, il s'agit de «coordonner les travaux et les efforts relatifs à l'étiologie, à la pathogénie, à l'étude clinique, à la thérapeutique et à la prophylaxie du cancer ²».

Comment se manifeste cette mission *organisatrice* de l'État ? La première action menée par la Commission du Cancer, et qui devait constituer la majeure partie de son occupation jusqu'à la fin des années 30, est la mise en place d'un réseau national de structures spécialisées dans la thérapie du cancer. Pour ce faire, un système de *labellisation* -conditionnant bien sûr l'attribution de subventions- des cliniques anti-cancéreuses régionales est organisé. Tout le travail de la Commission s'est donc tourné vers l'optimisation de la répartition géographique et de l'efficacité thérapeutique de ces hôpitaux, appelés à devenir de véritables usines à guérir. Ces centres labellisés, à fonction essentiellement *curative*, deviennent donc le point nodal du dispositif de lutte contre le cancer. Notamment, l'amélioration des équipements à disposition des cliniciens concentre la majorité du budget alloué par l'État aux centres labellisés. L'achat des quantités de radium nécessaires à la curiethérapie signe véritablement l'implication financière de l'État, qui dépense des sommes conséquentes pour l'époque, et surtout sans commune mesure avec le budget alloué jusque là aux cliniques publiques. D'autre part, le ministère prend en charge, de part le processus de labellisation, l'organisation territoriale de ces centres de pointe. Elle formule également des règles qui conditionnent l'environnement scientifique d'utilisation des appareils de radiothérapie : le soin devra être encadré par un

¹PINELL P. *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit. p.161

²« Commission du cancer», *Journal officiel* du 9 juin 1922, cité par PINELL Patrice, *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit. p.161

anatomo-pathologistes, un chirurgien, un médecin électricien, et un physicien. La dimension trans-disciplinaire du soin est clairement assumée, et l'État est chargé de *coordonner* les différentes compétences requises. Les débuts de l'implication étatique dans la lutte sont donc marqués par un désir d'améliorer l'efficacité du soin. Pour cela, la Commission du cancer est chargée de répartir et d'équiper des centres avec une technologie de pointe, et d'organiser la coopération entre les agents nécessaires à son utilisation. Il s'agit donc, en premier lieu, d'une activité centrée sur la pratique clinique. Rapidement, cependant, la Commission entérine la création d'un *Institut de recherche et traitement du cancer* dans la capitale:

Son idée est de réunir sur un même espace un ensemble de laboratoires de recherche et un secteur hospitalier autour d'un objet commun: le cancer. A la différence des centres anticancéreux ordinaires (...), l'Institut entend mener de front traitements, recherches cliniques et avancée des connaissances fondamentales dans les domaines relatifs à l'éthiopathogénie de la maladie¹

Cependant, cette décision n'est pas immédiatement suivie d'effets, et le versement des premiers subsides par les collectivités locales ne sont pas à la hauteur des espérances. De nombreuses voix s'élèvent alors pour critiquer le désengagement des pouvoirs publics en matière de recherche fondamentale¹. Le soutien financier de la Commission du Cancer accélère les choses, et l'Institut est officiellement inauguré le 18 mars 1930. Peu à peu, l'implication de l'État monte en puissance, et la section laboratoire est entièrement équipée en 1934. Pascall Pinell note que cet Institut «ne peut être comparé à rien de ce qui existe alors en France pour la recherche biomédicale». C'est dire l'importance de la mutation qu'il consacre. Le nouvel Institut, dirigé par Gustave Roussy, reprend l'organisation mise en place par Regaud à l'Institut du Radium, avec un appui institutionnel lui permettant de mettre véritablement en marche la stratégie de collaboration entre pratique clinique (niveau 1, ou quadrant d'Edison) et médecine expérimentale (niveau 2, ou quadrant de Pasteur). Ce modèle, comme on l'a montré dans le chapitre 1, organise l'acquisition d'un savoir pratique et théorique sur le cancer autour des interactions entre médecine clinique et médecine expérimentale: de la pratique clinique émergent des questions précises dont la résolution est confiée à la médecine expérimentale. Cette dernière porte ainsi les innovations, et stimule leur utilisation en clinique, qui sert d'espace de test des nouvelles thérapies. Clairement, l'État soutient donc une recherche guidée par l'usage. Parallèlement, aux États-Unis, les mêmes mouvements appelant à une

¹PINELL P., *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*, op.cit., p.210

participation accrue des pouvoirs publics à la lutte contre le cancer se font jour, notamment pour financer la recherche fondamentale. Comme le souligne le magazine *Fortunes* en 1937:

Il n'existe pas plus de deux douzaines de sources de financement aux États-Unis consacrées à la recherche fondamentale sur le cancer. Leur montant va de 500 dollars jusqu'à 2 millions de dollars mais leur total ne dépasse pas les 5 millions... Le public dépense volontiers un tiers de cette somme en un après-midi pour voir un match de football important.¹

Comme nous l'avons vu, la création du NCI en 1937 répond à ces attentes. David Cantor, dans une conférence dédiée au sujet², note que, à l'image de la Commission du cancer, le NCI a tout d'abord été dédié au financement et à l'équipement des hôpitaux en Radium et à la mise en place d'un réseau de cliniques spécialisées dans le traitement du cancer. Puis, dans l'après-guerre et durant toutes les années 1950, le NCI cible le développement de la recherche en laboratoire. L'État finance alors de grands programmes très finalisés, tels que le NCCP (National Cancer Chemotherapy Program), avec la postérité que l'on connaît. Là encore, la recherche est fortement *guidée par l'usage* : un modèle de type interventionniste dirige le développement de l'investigation. Il faut attendre la *War on Cancer* de Nixon en 1971 pour voir apparaître une coordination nationale de la recherche fondamentale (c'est à dire dont le but est explicitement de chercher les mécanismes biologiques présidant à la tumorigenèse). Le Special Virus Cancer Program rentre dans ce cadre. Là encore, une rhétorique guerrière justifie une mainmise de l'État sur la recherche anti-cancer: concrètement, rappelons qu'une grande quantité du budget attribué au NCI a été distribué *a priori* aux programmes visant à découvrir les virus du cancer. Quelle est la place des Plans Cancer au sein dans ces différentes formes prises par l'action étatique? Avant de présenter en détail le type de recherche mené sous l'égide des Plans Cancer, une première lecture rapide des documents présentant au grand public l'action de l'État nous éclaire sur sa philosophie générale et les moyens de sa mise en œuvre.

2) Les Plans Cancer: philosophie générale

La politique de recherche sera désormais orientée par programmes. Le plan donnera une impulsion forte à la recherche sur le cancer, au travers de la définition d'une stratégie nationale de recherche et de financements d'appui à cette stratégie. Cela permettra de mieux coordonner l'effort de recherche aujourd'hui trop dispersé (...). Le

¹Cité par MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, op.cit. p.41

²CANTOR D., *Institut National du Cancer aux États-Unis et soutien fédéral au début du XXe siècle*, Colloque international «Histoire du Cancer», 2011

plan propose la création d'un Institut National du Cancer, comme clé d'une meilleure coordination de l'ensemble des intervenants de la lutte contre le cancer. Cette institution emblématique sera un centre d'expertise et de ressources ainsi qu'un lieu de coordination (...). L'Institut sera une agence d'objectifs et de moyens, définissant une stratégie globale de recherche et les programmes d'actions correspondants, dans les domaines de la recherche biologique et génomique, de la recherche clinique et de la recherche en sciences sociales. L'Institut National du Cancer financera et pilotera des programmes thématiques. Il développera également des partenariats forts et transparents avec l'industrie (...). Des "cancéropôles" seront créés au niveau régional et inter-régional. Ces Cancéropôles associant des hôpitaux de référence et des unités de recherche assureront un continuum soins-recherche du malade au malade. Ils ont vocation à développer les structures de transfert, depuis la recherche amont jusqu'à l'innovation¹.

Au travers des Plans Cancer, l'État se propose donc d'optimiser la recherche contre le cancer, en agissant selon deux directions: la définition de programmes de recherche, et leur coordination à l'échelle nationale. La première nécessite la nomination d'un comité d'experts chargé de définir une politique de recherche claire, mise en action sous la forme d'appels d'offre. La seconde s'appuie sur les fonctions classiques de l'État, seul capable de financer la mise en place d'espaces de coordination de la recherche comme les *cancéropôles*. Comment s'organise la définition des programmes de recherche? Les Plans Cancer définissent, en premier lieu, des axes de travail à explorer. En biologie du cancer, l'accent est mis sur la *génomique fonctionnelle*, avec pour objectif de créer des banques de données issues du séquençage des génomes tumoraux. Ces «tumorothèques» doivent être facilement accessibles, par les cliniciens comme par les chercheurs. Le second Plan Cancer ajoute un volet «biologie systémique²». Il s'agit ici de financer des projets à l'interface entre la physique, les mathématiques et la biologie, ayant pour but de modéliser les phénomènes physiologiques et moléculaires à l'origine de la croissance tumorale. La notion d'*interdisciplinarité* est ainsi mise en avant. Enfin, les Plans insistent sur l'épidémiologie; notamment, il s'agit d'orienter les recherches sur le déterminisme environnemental de la carcinogenèse : quel est le rôle exact du tabac, de l'alcool, des polluants ? Dans ce volet, l'État place aussi comme une priorité la recherche sur les inégalités face au cancer, qu'elles soient d'origine génétique ou sociale. D'autre part, une place importante est donnée au financement de la recherche clinique. En premier lieu, il s'agit de gagner en efficacité dans les protocoles de test des nouvelles thérapies

¹Plan Cancer 2003-2007, p.11

²Plan Cancer 2007-2013

en optimisant la coordination entre les différents centres de soin et en facilitant l'accès des malades qui le désirent aux traitements en cours d'élaboration. Deuxièmement, l'accent est mis sur les liens étroits devant se mettre en place entre la recherche pharmaceutique, menée par les entreprises, et les laboratoires financés par l'État. Enfin, les Plans désirent mettre en place une *recherche translationnelle* efficace. Nous détaillerons dans la section suivante les formes prises par ce type d'investigation; notons dès à présent qu'il s'agit de resserrer les liens entre les cliniciens et les biologistes, dans une démarche typique du *quadrant de Pasteur*.

Ces grands axes énoncés dans les Plans Cancer sont ensuite déclinés en programmes de recherche très précis, mis en place au sein d'un organisme nouvellement créé, l'Institut National du Cancer (INCa), assisté d'un Institut Thématique Multi-Organismes du Cancer. Les liens entre les deux instituts sont décrits comme suit:

L'Institut thématique Cancer [a] pour mission de coordonner l'ensemble des acteurs de la recherche sur le cancer autour des stratégies définies par l'INCa et son conseil scientifique. Cette intégration fonctionnelle INCa/Alliance a l'avantage de doter notre pays d'une branche thématique cancer identifiée, maintenant articulée et coordonnée avec l'ensemble du dispositif de recherche publique en santé au-delà de la vie propre des structures des organismes : elle est très similaire à celle mise en œuvre aux États-Unis (NIH et NCI), et facilite l'engagement récurrent et pluridisciplinaire des équipes de recherche dans le domaine du cancer¹.

Autrement dit, l'INCa a pour rôle de définir précisément les politiques de recherche, qui sont ensuite coordonnées par l'ITMO Cancer. Comment fonctionne l'Institut National du Cancer? L'instance maîtresse de finalisation de la recherche est le *conseil scientifique international*:

Le conseil scientifique international de l'INCa veille à la cohérence de la politique scientifique et médicale de l'Institut. Il est présidé par le Pr Daniel Louvard depuis le 5 août 2013. Il est composé de 18 experts reconnus au niveau international, nommés par les ministres de tutelle. Il se réunit une ou plusieurs fois par an et émet des recommandations concernant la politique scientifique de l'Institut².

Ces recommandations sont rassemblées chaque année dans un rapport d'orientation stratégique, définissant clairement les thèmes de recherche ayant priorité, en accord avec les

¹<https://itcancer.aviesan.fr/index.php?pagendx=53>

²<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/les-instances/conseil-scientifique>

grandes directions d'investigation définies dans les Plans Cancer. A titre d'exemple, le rapport 2010 souhaite:

soutenir les projets visant à produire un ensemble consensuel de cartes épigénétiques de référence pour les états cellulaires clés (identité, prolifération, différenciation, sénescence, stress etc) et pour mieux identifier comment l'environnement (alimentation, stress génotoxique, autres) influence les altérations épigénétiques¹.

Les projets de recherche sont alors financés sur la base de ces orientations stratégiques. Concrètement, des appels d'offre sur des sujets de recherche précis sont alors lancés. Ce type de financement représente environ 50% du budget recherche alloué à l'INCa par les Plans Cancer. Les 50% restant sont réservés à de la recherche non-finalisée, et notamment à des appels à projets libres:

Depuis 2005, l'INCa propose à la communauté scientifique française un appel à projets de recherche libre pour financer des projets originaux et prometteurs dans les différents domaines et disciplines de la recherche cognitive en oncologie. Laissant l'initiative à la créativité des chercheurs, cet appel à projets annuel représente entre 25 et 30 % des dépenses de recherche allouées chaque année par l'Institut aux appels à projets non thématiques².

Dans le budget alloué par les Plans Cancer, il existe donc un équilibre entre une recherche finalisée, portant sur des projets définis a priori et coordonnés nationalement, et une recherche fondamentale *autonome*. Ainsi, il est d'ores et déjà clair que les Plans Cancer proposent une conception de la recherche largement opposée au programme défini par le *modèle linéaire*. En faisant porter une large part de l'effort sur une recherche thématisée, programmatique, l'État rogne ici notablement l'idéal d'*autonomie de la science*. Les Plans Cancer sont donc un exemple pertinent pour étudier les formes prises par la lutte contre le cancer dans un contexte de coordination nationale de l'activité scientifique. Avant de présenter plus en détail le type d'investigation scientifique financée *via* les Plans Cancer, il convient de noter que la volonté politique qui y est exprimée nécessite la mise en place d'espaces spécifiques capables de mêler recherche fondamentale, recherche clinique, recherche industrielle, où pourra s'exercer la coordination étatique de la recherche: les *cancéropôles*. La création de ces *cancéropôles* est l'un des grands projets portés par les Plans Cancer : ces centres d'étude sont censés regrouper les biologistes fondamentaux et les cliniciens, des équipes labellisées et des hôpitaux de

¹ITMO Cancer, rapport d'orientation stratégique 2010. <http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/institut-thematiques-multiorganismes/cancer>

²<https://itcancer.aviesan.fr/Local/itcancer/files/53/Rapport-scientifique-INCa-2013-Francais.pdf>

référence de manière à faciliter l'utilisation des avancées fondamentales dans l'élaboration de protocoles de soins innovants. Cette passerelle entre recherche fondamentale et appliquée est renforcée par la promotion de coopérations publique/privé, visant à favoriser l'application des connaissances acquises et la diffusion des thérapies mises au point. Les cancérôpôles ont ainsi vocation à devenir des centres attractifs pour les entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies. Le premier Plan Cancer s'est concrétisé par l'identification de sept grands cancérôpôles, répartis sur tout le territoire (Paris, Lille, Strasbourg, Toulouse, Lyon, Marseille, Nantes). Le second Plan Cancer insiste à nouveau sur leur rôle de catalyseur de coopérations entre recherche fondamentale et clinique:

[Il s'agit de] développer en interaction avec les cancérôpôles une politique nationale de sites de recherche hospitalo-universitaire spécialisés en cancérologie dans lesquels sont présentes des masses critiques de chercheurs en science fondamentale, clinique, santé publique, épidémiologie, technologies de santé pour mener des projets innovants de recherche translationnelle¹.

Les cancérôpôles deviennent également, de part la diversité de leurs acteurs, des instruments au service de la recherche pluridisciplinaire, qui fait partie des axes de travail fixés par le second Plan Cancer. Outre leur rôle dans l'organisation de la recherche en France, ces centres ont également pour vocation d'être reconnu comme des centres internationaux d'excellence dans le domaine de la cancérologie. Les cancérôpôles sont donc invités à tisser des liens avec les grands organismes européens de recherche en cancérologie, de manière à gagner rapidement une bonne visibilité internationale. Quel type de recherche est mené dans ces cancérôpôles, labellisés par l'État pour mettre en place une forme finalisée de recherche contre le cancer? Nous allons, en premier temps, montrer que les Plans Cancer prévoient de déplacer le centre de gravité de la lutte contre le cancer vers une recherche *inspirée par l'usage*. Dans un deuxième temps, nous analyserons les voies d'investigation explorées dans le cadre des Plans, en présentant le type de recherche mené dans les cancérôpôles.

¹Plan Cancer 2007-2013, p.16

III) Les formes de la recherche financée par les Plans Cancer

1) Une recherche inspirée par l'usage

Les liens évidents entre recherche fondamentale et recherche finalisée sont favorisés par la mise en place de programmes intégrés *par pathologie*, qui incluent des études allant de la recherche fondamentale jusqu'aux aspects cliniques et sociologiques ¹

Les Plans Cancer, ainsi que les rapports d'orientation scientifique de l'INCa insistent beaucoup sur la notion d'*intégration* de la biologie et de la pratique clinique. De manière intéressante, le moteur de cette intégration doit être la pathologie elle-même. En reconnaissant la diversité des types de tumeur, et en faisant de cette diversité un élément structurant la lutte anti-cancer, les Plans Cancer choisissent donc d'adopter l'œil du clinicien. Pour ce dernier en effet, plutôt que *le cancer*, existent *des cancers*, portés par des malades présentant une grande diversité de symptômes et de réponses aux traitements. En introduisant ce concept de programmes *intégrés par pathologie*, on choisit donc de faire de la réalité clinique le socle de base de toute recherche contre le cancer. Cette idée est confortée par l'importance manifeste donnée à la recherche clinique. Il s'agit notamment de faciliter et d'accélérer les protocoles d'essais cliniques. Autrement dit, on encourage les tests de thérapies, qui se retrouvent donc être un pilier central de la lutte anti-cancer, et pas seulement l'étape ultime d'un processus long et hasardeux porté par la recherche fondamentale. Pour s'en convaincre, il suffit de considérer la récurrence de la notion de *recherche translationnelle*, largement mise à l'honneur par les Plans Cancer. Comment caractériser cette recherche translationnelle? L'institut du Cancer canadien nous en donne cette définition:

C'est un processus bidirectionnel où les fondamentalistes mettent entre les mains des cliniciens de nouveaux outils à utiliser pour les patients et à évaluer, et où les cliniciens-chercheurs font de nouvelles observations au sujet de la nature et de la progression de la maladie qui stimulent la recherche fondamentale (...). Essentiellement, tout projet qui vise à prendre des connaissances nouvelles issues de découverte sur n'importe quel aspect du cancer et à les soumettre à une évaluation en milieu clinique pour trouver une solution à un problème défini de soins aux patients sera considéré comme de recherche translationnelle².

Plusieurs exemples de projets de recherche translationnelle sont donnés par la suite:

¹ITMO Cancer, rapport d'orientation stratégique 2010. <http://www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/institut-thematiques-multiorganismes/cancer>

²La lutte contre le Cancer à la croisée des chemins. <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/34726.html>

Évaluation de l'efficacité des traitements existants et des traitements nouveaux dirigés vers les cellules souches de cancer (...). Évaluation d'agents qui permettent de vaincre la multirésistance aux médicaments (...). Études de la fonction et des applications thérapeutiques potentielles des cellules souches du cancer (...).

Le site de l'INCa fournit également des exemples précis de recherche translationnelle financée par les Plans Cancer:

Impact de la diversité clonale et de sa dynamique évolutive sur la chimiorésistance et la progression du myélome multiple (...). Reconnaissance et contrôle des tumeurs par les lymphocytes T y : mécanismes et implications diagnostiques et immunothérapeutiques (...). Caractérisation des Anomalies Moléculaires de la tumeur et de l'hôte (...)1.

Ce type de recherche est donc animé d'une volonté claire: il s'agit de trouver des solutions à des *problèmes définis de soin* en évaluant des connaissances nouvelles sur le cancer. Il y a donc bidirectionnalité, puisque le clinicien utilisera un savoir pouvant provenir de la science fondamentale, et en retour, fournira des éléments précieux permettant d'orienter la recherche. De cette manière, cette dernière est inévitablement *guidée par l'usage*; on se retrouve donc typiquement dans la situation du *quadrant de Pasteur*. Promouvoir la recherche translationnelle revient donc à mettre l'accent sur une forme de recherche déjà rencontrée dans les chapitres précédents. Notamment, les programmes de criblage du NCI possèdent toutes les caractéristiques d'une recherche translationnelle. La recherche translationnelle est donc centrée sur l'action thérapeutique; elle participe à une démarche proche de la démarche clinique, telle que nous l'avons analysée dans le premier chapitre. La pratique médicale est à la fois source de questionnements à résoudre, et génératrice d'observations nombreuses guidant les réponses. Il est intéressant de constater que le concept recherche translationnelle rejoint finalement le *modèle interventionniste* de Kendler présenté dans le chapitre précédent. Dans la défense du *pluralisme pragmatique*, cette forme d'investigation aura donc une place de choix. Ce tableau est rendu très cohérent par la volonté, exprimée par l'État *via* les Plans Cancer, de rapprocher les laboratoires, les hôpitaux, et les entreprises pharmaceutiques:

L'objectif est donc de favoriser les transferts de technologie et d'établir un réseau de collaborations entre les structures académiques et les différents partenaires industriels concernés (pharmacie, biotechnologies, diagnostic, imagerie, instrumentation, nanotechnologies) développant des activités de recherche en France. Ces partenariats devront s'établir au niveau national, dans le cadre des programmes pilotés par l'Institut National du Cancer et dans les cancérôles qui ont vocation à développer

¹<http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/transla2013>

leurs propres accords de recherche avec les industries pharmaceutiques et de matériel médical. Les aides à la création d'entreprises innovantes participant à l'amélioration de la prise en charge du cancer seront renforcées par un soutien actif de l'Institut National du Cancer sur les dépôts de brevets et sur les accords d'industrialisation ¹.

L'État compte donc sur la recherche industrielle pour dynamiser la lutte contre le cancer, notamment *via* la recherche translationnelle. La logique est donc clairement celle d'une science menée, en grande partie, par des *objectifs pratiques*. Les voies de recherche empruntées seront discriminées en fonction de critères *pragmatiques*. La recherche financée par les Plans Cancer est donc, en premier lieu, caractérisée par une forte modulation des liens unissant la biologie, la clinique, et les entreprises pharmaceutiques. Pour dire les choses simplement, le centre de gravité de la lutte anti-cancer se déplace nettement en direction du *quadrant de Pasteur*, c'est à dire d'une recherche inspirée par l'usage et la pratique clinique. Notons cependant que la *biologie fondamentale* (au sens de Bush) n'est pas absente. Comme nous l'avons vu, l'INCa dédie une part de ses financements à de la recherche libre non thématisée. D'autre part, les Plans Cancer souhaitent également mettre l'accent sur des projets de recherche pluridisciplinaires en *biologie systémique*. De fait, la finalisation de la recherche s'exprime donc dans deux directions. Premièrement, l'accent est mis sur la science *inspirée par l'usage*, qui se prête bien à la thématisation. Deuxièmement, l'État fournit des moyens permettant de financer des projets de recherche fondamentale originaux, plus libres. Dans les deux cas, la labellisation de cancéropôles est la condition *sine qua non* rendant possible la mise en place de Plans Cancer:

[Il s'agit de] développer en interaction avec les cancéropôles une politique nationale de sites de recherche hospitalo-universitaire spécialisés en cancérologie dans lesquels sont présentes des masses critiques de chercheurs en science fondamentale, clinique, santé publique, épidémiologie, technologies de santé pour mener des projets innovants de recherche translationnelle²

La proximité des hôpitaux, des laboratoires de recherche, et des entreprises doit créer une synergie capable de générer une activité scientifique efficace, caractéristique du quadrant de Pasteur. Nous allons maintenant analyser plus en détail le type de recherche menée dans les cancéropôles.

¹Plan Cancer 2003-2007, p.39

²*Idem*

2) La recherche menée dans les cancéropôles

Les cancéropôles labellisés par les Plans Cancer successifs sont au nombre de 7: Paris, Toulouse, Marseille , Lyon, Nantes, Strasbourg, Lille. Nous avons choisi, pour analyser leur activité, de nous baser sur les rapports AERES (2010)¹ rendant compte de la recherche menée dans chacun de ces espaces. Le bilan des thèmes de recherche abordés au sein des cancéropôles est reporté dans la table 3. Les thèmes affiliés au quadrant de Pasteur ou d'Edison sont soulignés en bleu, et ceux affiliés au quadrant de Bohr (c'est à dire dont le but est la découverte des lois fondamentales du fonctionnement cellulaire) sont en rouge.

Table 3. Bilan des thèmes de recherche abordés dans les sept cancéropôles.

Cell signalling
Genetic instability, cell cycle and epigenetics
Neuroscience and cancer
Tumor targeting and radiotherapy network
Immunotherapie
Use of marine-derived products in cancer treatments
Integrated biology of cancers, modelling
Experience, ethics and practices
Stem cell and cancer
Tumor Identity Cards (molecular profiling of tumors)

¹Evaluation des cancéropôles par l'AERES. <http://www.aeres-evaluation.fr/Zooms/Evaluation-nationale-des-canceropoles-par-l-AERES.fr>

From basic tumour biology to innovative treatments
Host tumor interactions
Genetic predisposition to cancer and gene-environment interactions
Functional imaging
Clinical research
Cancer and society
Descriptive genomics
Functional Genomics
Epidemiology
Research in technology
Nanotechnology, imaging and cancer
Infection and cancer
Nutrition, metabolism and cancer
Patient education and organization of care
Tumor escape
Translational research

Afin de commenter cette table, il peut être instructif de la comparer avec la liste des thèmes de recherche financés par un autre organisme: la Ligue contre le Cancer. En effet, cette dernière finance une science non pas programmatique et thématisée, mais basée sur «l'excellence

scientifique» des équipes de recherche¹. Autrement dit, le mode de financement est beaucoup plus proche de l'idéal d'une science autonome. La table 4 donne, en guise d'exemple, la liste des équipes labellisées «Ligue contre le Cancer» en 2007. Le même code couleur que précédemment est utilisé.

Table 4. Thèmes de recherche financés par la Ligue contre le cancer en 2007.

Cycle cellulaire
Voies de signalisation
Apoptose, sénescence, ARN, protéomique
Biologie cellulaire (cytosquelette, polarité)
Immunologie
Instabilités génétiques, épigénétiques
Génomique fonctionnelle
Immunothérapie cellulaire
Cellules souches normales et tumorales
Transformation cellulaire : oncogènes et gènes suppresseurs
Virologie oncologique : rétrovirus, HBV, HCV, EBV
Carcinogènes et génotoxiques, xénobiotiques
Cibles thérapeutiques, inhibiteurs
Pharmacogénomique, sensibilité/résistance

¹Thématiques des 96 équipes labellisées en 2007 par la ligue contre le cancer. Site officiel de la Ligue contre le Cancer,

Marqueurs biologiques du cancer
Radiobiologie, radiothérapie, imagerie
Innovations thérapeutiques : nanotechnologies, vectorologie
Épidémiologie des cancers

La comparaison des deux tables permet de noter immédiatement que le financement par les Plans Cancer est caractérisé par une baisse des investissements dans la biologie fondamentale, compensée par une nette diversification des pistes de recherche affiliées au quadrant de Pasteur. Il est intéressant de constater que la tumorigenèse est abordée sous des angles variés, tournés vers la pratique clinique. Ainsi, si la Ligue finance une équipe «virologie oncologique», les cancéropôles abordent le problème sous l'intitulé «Infection and cancer». Si elle peut paraître anodine, cette différence est symptomatique d'une divergence fondamentale de démarche. Le terme infection est beaucoup plus large et se range sous la bannière des observations cliniques, et non pas des connaissances biologiques. De manière plus flagrante encore, le thème «Use of marine-derived products in cancer treatments » manifeste un souci d'utilisation de traitements innovants en amont de toute connaissance théorique: cette démarche n'est pas sans rappeler les programmes de criblages du NCI. De la même manière, le programme «Nutrition and cancer» rapproche fortement le phénomène de carcinogenèse de la réalité clinique. Les financements de la Ligue suivent une logique claire: en priorité, la biologie cellulaire et moléculaire doit fournir des connaissances qui seront ensuite utilisées dans des thérapies novatrices. La majorité des thèmes de recherche que nous avons affiliés au quadrant de Pasteur peuvent être mis en correspondance avec la science menée dans le quadrant de Bohr. Le vocabulaire utilisé pour désigner chacune des équipes est ainsi choisi pour faire référence à une connaissance générale sur la carcinogenèse: «génomiques», «pharmacogénomique», «oncogènes», «inhibiteurs», «virologie oncologique». A l'inverse, les thèmes de recherche abordés dans les cancéropôles ont tendance à détacher l'activité scientifique des connaissances théoriques pour la rapprocher de la pratique clinique: «genetic predisposition to cancer», «Nutrition and cancer», «Use of marine-derived products», «Host-tumor interactions», «Tumor Identity Cards». Clairement, la science menée dans le cadre des Plans Cancer est donc caractérisée par un déplacement de la lutte contre le cancer vers la

démarche clinique, centrée sur la notion de test empirique et donnant priorité aux considérations pragmatiques (ce qui marche) sur les considérations théoriques (ce qui devrait marcher). Concrètement, on observe une grande diversification de la recherche menée au sein du quadrant de Pasteur, au dépend de la science fondamentale.

Comment relier ces observations aux considérations du chapitre précédent? Rappelons que nous y avons présenté les mérites d'une conception pragmatique du pluralisme scientifique. Nous avons justifié cette approche en combinant les arguments de Longino avec nos observations sur la controverse entre la TOFT et la SMT. En leur ajoutant les analyses de Kendler sur la psychiatrie et la notion de pluralisme pragmatique, nous avons pu dégager un modèle de construction des connaissances et des progrès thérapeutiques en cancérologie basé sur la défense d'une science menée par des objectifs pratiques, et donc du quadrant de Pasteur. Nous avons également noté que nos observations historiques, notamment celles concernant la genèse de la théorie génétique du cancer, s'accordent bien avec ce modèle. Dans ce chapitre, nous avons pu tout d'abord détailler les formes prises par une lutte contre le cancer structurée par des Plans quinquennaux. En s'opposant au principe d'autonomie de la science, cette programmatisation de la recherche génère une science inspirée par l'usage plus ancrée dans la réalité clinique. Cette dernière reste en équilibre avec une science fondamentale plus autonome, avec laquelle elle entretient des relations bidirectionnelles (recherche translationnelle) différentes de celles prévues par le modèle linéaire. Ce type de fonctionnement cadre tout à fait avec notre modèle de développement scientifique issu de la notion de pluralisme pragmatique. La diversification des pistes de recherche et leur relative indépendance vis-à-vis de la théorie génétique de la carcinogenèse en est une illustration intéressante.

Conclusion

Nous avons tenté de montrer, dans ce mémoire, que la science pouvait être utile, au niveau épistémique comme au niveau pratique, sans être autonome. L'architecture de notre argument consiste en premier lieu à ramener le débat concernant l'autonomie sur le terrain des vertus comparées des sciences pures et appliquées. Restreindre l'autonomie de la science, c'est à dire extérioriser ses objectifs, revient en effet naturellement à axer la recherche sur des problèmes concrets à résoudre rapidement. Il a donc fallu, en premier lieu, affiner cette notion de *science appliquée*. L'analyse des discussions vives ayant suivies la formulation par Bush du *modèle linéaire* du développement scientifique et technique nous a alors permis de mettre en évidence la grande complexité des rapports existants entre la connaissance scientifique et son application pratique, entre le *savoir* et le *savoir-faire*. Loin de suivre une trame simple allant de la construction d'un modèle explicatif des phénomènes naturels à l'innovation technologique, le *progrès*, épistémique ou pratique, dépend parfois de va-et-vient déconcertant entre la volonté de savoir et la nécessité de faire. Devant cet état de fait, certains auteurs n'hésitent pas à clamer le non-sens de la distinction entre science pure et science appliquée. Pour des raisons de clarté de l'argumentation, et par souci de tenir compte le mieux possible de l'organisation passée et actuelle de la recherche, nous avons plutôt opté pour le formalisme défini par D.Stokes. En posant l'existence d'un espace de métissage entre la science de Bohr et celle d'Edison, qu'il nomme *quadrant de Pasteur*, dans laquelle découverte fondamentale et innovation pratique ne s'excluent pas mutuellement, on localise clairement la zone d'intérêt. Cette dernière regroupe toutes les interactions à court et moyen terme qu'entretiennent une science pure autonome, et une science appliquée, finalisée, avec le savoir et le savoir-faire. Il reste maintenant à étudier finement les dynamiques qui traversent ce quadrant de Pasteur, et ses relations avec les deux autres espaces définis par Stokes.

L'analyse historique des modalités d'acquisition des connaissances sur le cancer nous a offert un éclairage intéressant sur la question. Reprenons nos observations chronologiquement. Nous avons montré que dans la première moitié du XX^{ème} siècle, le développement des thérapies et des représentations médicales du cancer passait exclusivement par la pratique clinique, et la recherche menée au sein du quadrant de Pasteur, ce dernier ayant pour charge de répondre aux questions précises posées par la pratique de la radiothérapie. Les relations fortes établies entre ces deux espaces, indépendamment de toute étiologie satisfaisante du cancer ont permis de mettre en place une thérapeutique et d'enrichir les

représentations médicales du phénomène. Le foisonnement d'observations en l'absence de tout cadre explicatif rigide a contribué à diversifier les interprétations *via* des raisonnements *abductifs*. Le même type de démarche a pu être observé avec l'apparition des premières chimiothérapies, et poursuivi avec les programmes de criblage du NCI aux États-Unis dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Les tests de substances anti-cancer, choisies le plus souvent sur la base de raisonnements analogiques, ont permis, en l'absence de tout modèle général de la tumorigenèse et au sein de programmes très finalisés, de mettre au point des thérapies efficaces encore utilisées aujourd'hui. Là encore, le lien fort entre le choix et le criblage de substances dans le quadrant de Pasteur, et les essais de chimiothérapie couplée au sein de la pratique clinique ont été le moteur de la lutte contre le cancer. Parallèlement, nous avons pu montrer comment le souci de l'amélioration des thérapies a été à l'origine de la construction de connaissances fondamentales sur le cancer en particulier, et sur la cellule vivante en générale. Finalement, nous avons mis en évidence les contributions respectives des trois espaces de la recherche -celui de Bohr, celui de Pasteur et celui d'Edison- dans la genèse de la *théorie génétique du cancer*. Il est apparu que chacune de ces démarches de recherche a contribué, de manière spécifique, à la formulation de l'hypothèse explicative dominante de la tumorigenèse. L'utilité épistémique et pratique de la science *inspirée par l'usage* est également très clairement mise à contribution après la formulation de la SMT. Nous avons pu en effet montrer, en particulier, que la recherche pharmaceutique menait à un *savoir général* très comparable à celui construit dans les laboratoires académiques, avec en plus le souci d'en réaliser rapidement des applications pratiques. Cela a notamment permis de mettre rapidement au point les premières thérapies ciblées. Parallèlement, ce qu'on attendrait de la science fondamentale -qu'elle fournisse une grande diversité de pistes de recherche novatrices- n'a pas eu lieu. La *monoculture* de la recherche contre le cancer l'empêche de sortir du cadre interprétatif de la seule SMT, ce qui explique, *in fine*, que la science pure ne présente aucune *plus-value épistémique* sur la science industrielle finalisée. Pis, l'analyse de la controverse entre la TOFT et la SMT nous a permis d'émettre l'hypothèse que cette situation est inhérente à la science fondamentale elle-même. En cherchant des théories explicatives globales, elle génère des oppositions frontales et des débats stériles entre des positions philosophiques inconciliables. Ce point de vue trouve une confirmation dans les travaux d'Helen Longino sur l'étude du comportement humain. Pour l'auteure, le conflit latent entre *nature* et *culture* trouve sa source dans une stratégie de recherche ayant pour objectif de bâtir un modèle explicatif unifié. Elle prône l'adoption d'une démarche *pragmatique*, basée sur une conception interventionniste de la causalité. En se concentrant sur ce qui *fonctionne* en terme

de thérapie, on crée un espace plus tolérant à la diversité des interprétations, et donc plus enclin au pluralisme. Nous montrons cependant que ce *pluralisme pragmatique* n'a véritablement de sens que s'il existe une possibilité d'*intégrer* les différentes approches en une théorie explicative globale. Comme le note le psychiatre américain K-S Kendler, la pratique clinique doit être un espace d'accumulation d'observations venant nourrir des théories explicatives concurrentes, dans l'espoir de contribuer à la formulation d'un modèle global. Cette idée trouve un écho intéressant dans la lutte contre le cancer. Il apparaît en effet clairement que, pour les tenants d'une nouvelle hypothèse explicative de la tumorigenèse pouvant donner lieu à de nouvelles approches thérapeutiques, il est plus facile de nouer le dialogue avec les cliniciens qu'avec les biologistes fondamentaux. Dans le premier cas, puisque *tout ce qui marche est bon*, on tentera facilement de nouvelles approches thérapeutiques, qui démontreront ou non la validité de l'approche. Dans le second cas, comme nous l'avons analysé, le conflit théorique prédomine, parasité par des considérations philosophiques cristallisant le débat autour de positions jugées inconciliables, ce qui nuit fortement à l'amélioration des modèles de tumorigenèse. La notion de *pluralisme pragmatique* met donc en évidence la valeur épistémique certaine d'une science inspirée par l'usage. L'étude du type de recherche menée dans le cadre de la recherche finalisée par les Plans Cancer permet alors de tempérer, à la lumière de ces conclusions, les critiques alarmistes qui se sont fait jour à son encontre. En réduisant l'autonomie de la recherche contre le cancer, on met l'accent sur une recherche inspirée par l'usage se rapprochant d'une démarche clinique. Se faisant, la diminution du poids de la recherche fondamentale est compensée par une augmentation de la diversité des pistes thérapeutiques explorées, ce qui rentre parfaitement dans le cadre du *pluralisme pragmatique*. Les mérites épistémiques d'une telle approche, mis en valeur tout au long de ce mémoire, permettent donc de relativiser les critiques construites par les tenants d'une science parfaitement autonome.

A ce stade, notre mémoire permet d'avancer l'idée suivante: il n'y a pas de raison d'attendre d'une science pure autonome qu'elle soit la seule capable de fournir le savoir global, dont découlera potentiellement un savoir-faire particulier. Pour le dire autrement, la science n'a pas impérativement besoin d'être autonome pour être utile. Ce constat se base, en grande partie, sur l'invalidation de l'argument de l'*appauvrissement épistémique*. D'une part, l'argument de l'*imprévisibilité* qui lui sert de base empirique ne résiste pas à l'épreuve des faits. Des découvertes «imprévisibles» peuvent survenir tout aussi bien dans le cadre d'une recherche

finalisée que dans un laboratoire de biologie fondamentale. La diversité des modes de sélection des molécules utilisées en chimiothérapie l'a clairement montré.

D'autre part, l'hypothèse d'une plus grande diversité des pistes explorées par une science autonome n'est pas non plus valide dans le cas de la lutte contre le cancer. En premier lieu, l'analyse de la controverse entre le SMT et la TOFT met en évidence un des ressorts à l'origine des monocultures souvent observées en science fondamentale: l'opposition frontale d'approches décrites comme inconciliables rend difficile la coexistence de théories alternatives. En revanche, la notion de pluralisme pragmatique met en valeur les qualités épistémiques de la science inspirée par l'usage. Nos observations historiques confirment cette idée. En dehors de tout cadre interprétatif rigide, la science du quadrant de Pasteur, alliée à la pratique clinique, est à même de fournir une grande diversité d'observations venant enrichir les différents modèles explicatifs à disposition. Sa capacité à construire des connaissances générales pour améliorer les techniques de soin existantes est également indéniable, et amplement illustrée tout au long de ce mémoire.

Une fois mise en évidence cette valeur certaine de la science inspirée par l'usage, comment penser les rapports qu'elle entretient avec la science pure? Nous avons vu, en premier lieu, que ces différentes formes de recherche peuvent collaborer pour formuler un modèle explicatif: c'est le cas, par exemple, de la théorie génétique du cancer. Mais plus profondément, la notion de *pluralisme intégratif* mérite toute notre attention. Si la science appliquée présente le mérite de faciliter le pluralisme des théories, nous avons noté que ce dernier n'est satisfaisant que s'il ouvre vers une possible intégration des différentes approches en un modèle explicatif unifié. Il est donc nécessaire de dessiner un espace où ce souci d'intégration ait toute sa place. Dans l'optique d'une science inspirée par l'usage, il est possible que cette démarche ne soit pas toujours une priorité, notamment si le manque de compréhension global n'est pas un obstacle au soin. Par exemple, la diversité des approches possibles pour intervenir sur les troubles du comportement, structurée par des espaces et des individualités bien différenciés (psychiatre, psychologue, psychanalyste...) ne conditionnera pas forcément une volonté d'intégration du concept de maladie mentale, de la biologie à la sociologie.

Dans ce cadre, une science pure autonome peut jouer ce rôle d'*espace d'intégration*. Elle retrouverait alors la vocation qui est, par définition, la sienne, à savoir la formulation de modèles explicatifs unifiés. Cela implique cependant de revoir l'équilibre existant entre cette science pure et une science dont les objectifs sont extériorisés. Notamment, accepter une

science moins autonome, c'est à dire réduire la part laissée à la science du quadrant de Bohr, ne doit pas forcément être perçu comme un coup porté à son *utilité*. La valeur épistémique de la science appliquée ne doit pas être dénigrée, bien au contraire. Concrètement, une organisation de la recherche telle que nous la propose les Plans Cancer semble donc bien adaptée: un plus grand espace est offert à une science inspirée par l'usage, tout en maintenant une science libre capable, d'une part, d'apporter son lot d'observations nouvelles, et éventuellement d'intégrer l'ensemble des données récoltées pour bâtir une théorie explicative unifiée. Il nous semble que ce type d'approche est une solution possible permettant, en toute sérénité, de retirer un peu d'autonomie à la science sans qu'elle ne perde rien de son utilité.

Bibliographie

I. Ouvrages:

BERNARD Claude, *Principes de médecine expérimentale (1858-1877)*, Paris, PUF, 1947

BIGELOW J. *Elements of technology*. Boston, 1829

BUSH V. *Science. The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*, 1945

CAPP JP. *Nouveaux regards sur le cancer*. Belin, 2012

CARTWRIGHT N. *The Dappled World. A Study of the Boundaries of Science*. Cambridge University Press, 1999

CLAESSENS M. *Le progrès au XXIème siècle*, Harmattan, 2003

CONDORCET PM. *Rapport et projet de décret sur l'organisation générale de l'instruction publique*. Paris, imprimerie nationale, 1792

DE VRIES H. *La théorie de la mutation*, 1903

DUFFIN J., *History of Medicine : A Scandalously Short Introduction*. University of Toronto Press , 1999

DUQUERROUX P., *Etude du raisonnement du clinicien expérimenté et de l'étudiant*, Thèse de doctorat, 2009

FOUCAULT Michel, *La naissance de la clinique*, Paris PUF, 1963

FOX-KELLER E. *The Century of the Gene* Harvard University Press, 2000

GIBBONS M. *The new production of knowledge: The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies*, SAGE Publications Ltd, 1994

GRUBBE, E. *X-Ray Treatment: Its Origins, Birth, and Early History*. St. Paul and Minneapolis, MN: Bruce Publishing Company , 1949

KEALEY T., *The Economic Laws of Scientific Research*, Londres, Macmillan, 1999

KUPIEC JJ. *Ni Dieu ni gènes : pour une autre théorie de l'hérédité*. Points Science, 2000

LONGINO H. *Studying Human Behavior. How Scientists Investigate Agression and Sexuality*. The University of Chicago Press, 2013

MARCUM J-A. *Cancer: complexity, causation, and systems biology*. Editions Matériologiques, 2010

MILL J-S. *On Liberty*, 1859

MORANGE M. *Histoire de la biologie moléculaire*. La Découverte/Poche, 2003

MUKHERJEE S. *L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer*, Flammarion, 2010

PINELL P. *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*. Métaillé, 1992

POLANYI M. *The Republic of Science : its Political and Economical Theory*. Minerva, 1962

RUPHY S. *Puralismes scientifiques. Enjeux épistémiques et métaphysiques*. Hermann Philosophie, 2013

SIRAISSI N-G, *History, Medicine and the tradition of Renaissance Learning*, The University of Michigan Press, 2007

SONNENSCHIN C. & SOTO AM. *The society of cells : cancer and control of cell proliferation*. New-York Springer, 1999

SONTAG S. *La maladie comme métaphore*, Bourgois, 2005

STOKES D-E. *Pasteur's Quadrant-Basic science and technological innovation*, Brookings Institution Press, 1997

THAGARD Paul, *Patterns of medical discovery*, in *Philosophy of Medicine*, Edited by Fred Glifford, 2011

THOMSON Paul, *Theories and models in medicine*, in *Philosophy of Medicine*, Edited by Fred Glifford, 2011

II-Articles :

AGASSI J. *Between technology and science*, Philosophy of science, Vol 47, n°1, 1980

BAKER SG. *Paradox-Driven Cancer Research*. Disruptive Science and Technology, Vol. 1, n°3, 2012

BAKER SG. *Recognizing Paradigm Instability in Theories of Carcinogenesis*. British Journal of Medicine & Medical Research 4(5), 2013

BARCLAY WW. et al. *A system for studying epithelial-stromal interactions reveals distinct inductive abilities of stromal cells from benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Endocrinology. 2005

BODURKA, D. C. et al. *Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer*. J. Clin. Oncol. 21, 2003

BUSH V. *The Builders*. Technology Review, 1945

CAIRNS J. *The bacterial chromosome and its manner of replication as seen by autoradiography*. Journal of molecular biology 6, 1963.

- CHABNER B.A., *Chemotherapy and the war on cancer*, Nature Reviews Cancer, 5, 2005
- CHARON et al. *Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat Neuroblastoma*. Cell, 28, 1982
- COFFMAN JA. *On reductionism, organicism, somatic mutations and cancer*, BioEssay, 2005
- CURT GA. et al. *Drug resistance in cancer*. Cancer Treat. Rep. 68, 1984
- DIZIKES P. *A difference maker*. MIT news, 2011
- DJULBEGOVIĆ, *Uncertainties in clinical medicine*, in *Philosophy of Medicine*, Edited by Fred Glifford, 2011
- DJEBALI T. *Recherche et développement dans les universités américaines: quel rôle pour les pouvoirs publics?* LISA, Vol. IV-n°1, 2006
- DUDLEY J. *Defending basic research*. Nature photonics 7, 2013
- ETZKOWITZ H. *The dynamics of innovation: from National Systems and “Mode 2” to a Triple Helix of university–industry government relations*. Research Policy (2000)
- GILBERT-DREYFUS, *Le point de vue du clinicien*, La Nef (hors série), 1954
- ISABELLE M. *Recherche scientifique et recherche technologique : rapprochez-les (mais point trop), leur union est fertile ! Illustration au Commissariat à l'Energie Atomique*, 2005
- JOLIVET J. *The pharmacology and clinical use of methotrexate*. N. Engl. J. Med. 309, 1983
- JONHSON I. *The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agent*. Cancer Research, 23, 1963
- KENDLER K-S. *Explanatory Models for Psychiatric Illness*. Am J Psychiatry, 165(6), 2008
- KENDLER K-S. *Interventionist Causal Models in Psychiatry: Repositioning the Mind-Body Problem*. Psychological Medicine, 2009
- LEVIN R. *The power of Pasteur’s quadrant: cardiovascular disease at the turn of the century*, The FASEB Journal 25(6), 2011
- MARCELLESI A. *L'interventionnisme permet-il une causalité « descendante »?* Arguments Philosophiques, 2010
- MARX L. *Technology : The Emergence of a Hazardous Concept*, Technology and culture, Vol. 51, n°3, 2010
- MESELSON M. and STAHL, F.W. *The Replication of DNA in Escherichia coli*, PNAS, 44, 1958
- MITCHELL S. *Integrative Pluralism*. Biology and Philosophy 17, 2002

- MOERTEL C. et al. *Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma*. N Eng J. Med 322(6),1990
- MORGAN, T.H. *The origin of five mutations in eye color in Drosophila and their mode of inheritance*, Science 33, 1911
- MOXLEY J. et al., *Intensive combination chemotherapy and X-radiation in Hodking's disease*, Cancer res 27, 1967
- MULLER, H.J. *Artificial transmutation of the gene*. Science, 66,1927
- NARAYANAMURTI V. *The Basic/Applied Research Dichotomy*. Issues in Science and Technology XXIX, no. 2, 2013
- NODA K. et al. *Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer*. N. Engl. J. Med. 346 , 2002.
- OLIVIER-MELLIOS A. *L'Université américaine entre 1865 et 1920 : un monde à part ?* Higher Education in the English-speaking world Vol. 2-n°1, 2004
- OPPENHEIM P. & PUTNAM H. *Unity of Science as a Working Hypothesis*. University of Minnesota Press, 1958
- OSBORN M. et al *Enzymatic reduction of dihydrofolic acid*. J. Biol. Chem. 233, 1958.
- PICARD J-F., *Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien*, Histoire de la médecine et des sciences 12, 1996
- PRICE R. *Working Pasteur's Quadrant: Harnessing Science and Action for Community Change*. American Journal of community psychology 31 (3-4), 2003
- RAJAGOLAPAN H et al. *The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer*. Nature Reviews Cancer, 2003
- REINGOLD N. *Vannevar Bush's New Deal for Research: Or the Triumph of the Old Order*. Historical Studies in the Physical and Biological Sciences Vol.17 n°2, 1987
- ROSENFELD S. *Are the Somatic Mutation and Tissue Organization Field Theory of Carcinogenesis Incompatible?* Cancer Informatics 12, 2013
- SCOTT R. *Cancer Chemotherapy-The First Twenty-five Years*. British Medical Journal , 1970
- SHAPIN S. *Guests in the president house* (review of GREENBERG D. *Science, Money and Politics: Political Triumph and Ethical Erosion*). London Review of books, Chicago, 2001
- SOTO AM & SONNENSCHNEIN C. *Response to Coffman*. BioEssay, 2005
- SOTO AM & SONNENSCHNEIN C. *Emergentism by default : a view from the bench*, Synthèse 151, 2006

- SONNENSCHNEIN C. & SOTO AM. *Theories of carcinogenesis: an emerging perspective*. Semin Cancer Biol., 2008
- SOTO AM & SONNENSCHNEIN C. *The tissue organization field theory: A testable replacement for the somatic mutation theory*. BioEssay, 33, 2011
- SOTO AM & SONNENSCHNEIN C. *Paradoxes in Carcinogenesis: There is Light at the End of That Tunnel!* Disruptive Science and Technology 1(3), 2013
- SONNENSCHNEIN C. & SOTO AM. *Competing views on cancer*. J Bio 39, 2014
- STEPHEN PJ et al. *Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development*. Cell 144, 2011
- STREBHART K. *Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress* . Nature Reviews Cancer 8, 2008
- TAKIMOTO C. *Anticancer drug development at the US National Cancer Institut*. Cancer Chemoter Pharmacol 52, 2003
- THAGARD P.. *Scientific discovery and technological innovation: Ulcers, dinosaur extinction, and the programming language Java*. In L. Magnani, P.Nersessian, and P. Thagard (Eds.), *Model-based reasoning in scientific discovery* .New York, Plenum, 1999
- TIERNEY W. *Inside Pasteur's quadrant: knowledge production in a profession*. Educational Studies, 2008
- VAUX DL. *In defense of the somatic mutation theory of cancer*. BioEssay, 2011
- WATSON J. & CRICK F. *Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid*. Nature 171, 1953
- WATSON J. & CRICK F. *A structure for desoxyribose nucleic acid*. Nature, 171, 1953
- WILHOLT T. *Design Rules: Industrial Research and Epistemic Merit*. Philosophy of science, 73(1), 2006
- WILHOLT T. *Scientific Autonomy and Planned Research: The case of Space Science*. Poiesis and Praxis, 4 (4), 2006
- WILHOLT T. *Scientific freedom: its grounds and their limitations*. Studies in History and Philosophy of Science 41 , 2010
- WISE G. *Science and technology*. Osiris 1, 1985
- ZIMAN J. *The continuing need for disinterested research*. Science and engineering ethics, 8 (3), 2002
- ZIMAN J. *Non-instrumental roles of science*. Science and engineering ethics, 9 (1), 2003

III. Sites Internet:

<http://www.aeres-evaluation.fr/Zooms/Evaluation-nationale-des-canceropoles-par-l-AERES>. Fr

<http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/transla2013>

<http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/34726.html>

<https://itcancer.aviesan.fr/index.php?pagendx=53>

<http://www.e-cancer.fr/linstitu-national-du-cancer-les-instances/conseil-scientifique>

<http://lesdialoguesstrategiques.blogspot.fr/2012/09/jean-pascal-capp-annonce-un-changement.html>

<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-les-mecanismes>

<http://www.sciencedaily.com/releases/2011/04/110415083217.htm>

<http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1002-CISPLATINE-MYLAN.html>

<http://extranet.inserm.fr/informations-juridiques/recherche/recherches-biomedicales>

<http://www.inserm.fr/thematiques/bases-moleculaires-et-structurales-du-vivant/enjeux>

<http://blogs.mediapart.fr/edition/les-invites-de-mediapart/article/100510/chercher-sans-finaliser-cest-fondamental>

<http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>

<http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/>

<http://extranet.inserm.fr/informations-juridiques/recherche/recherches-biomedicales>

III. Documents officiels:

Plan Cancer 2003-2007

Plan Cancer 2009-2013

ITMO Cancer, rapport d'orientation stratégique 2010

IV. Conférences:

CANTOR D., *Institut National du Cancer aux États-Unis et soutien fédéral au début du XXe siècle*, Colloque international «Histoire du Cancer», 2011

RUPHY S. *La science doit-elle être autonome pour être utile ?* Conférence plénière CIRST, Montréal, 2012

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION	5
CHAPITRE 1-LA LUTTE CONTRE LE CANCER DANS LA PREMIERE MOITIE DU XXEME SIECLE: ASPECTS HISTORIQUES ET EPISTEMIQUES	14
RESUME	14
I) INTRODUCTION	15
II) LA DISTINCTION MEDECINE /BIOLOGIE: ASPECTS HISTORIQUES ET EPISTEMIQUES	17
1) <i>Aperçu historique</i>	18
3) <i>Conclusions</i>	32
III) LA CANCEROLOGIE, ENTRE MEDECINE ET BIOLOGIE: CONSTRUCTION D'UN DOMAINE DE RECHERCHE	36
1) <i>Quand un cancer est-il opérable?</i>	37
2) <i>Comment rendre la radiothérapie la plus efficace possible?</i>	39
a) L'hypothèse «inflammatoire»	41
b) L'hypothèse de la «sensibilité intrinsèque».....	41
c) Conclusion intermédiaire	44
d) Clinique et laboratoire: entre conflits et coopérations.....	47
e) Naissance de la radiobiologie: émancipation du niveau 2.....	49
3) <i>Conclusion</i>	51
CHAPITRE 2-SCIENCE PURE, SCIENCE APPLIQUEE: ENTRE FRACTURE ET COLLABORATION	53
RESUME	53
I) INTRODUCTION	53
II) LE MODELE LINEAIRE DU PROGRES SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE	55
1) <i>Contexte: de Condorcet à la bombe atomique</i>	55
a) Condorcet, Humboldt et la “pure idée de la science”	56
b) La naissance de l'université moderne.....	59
c) Science, technologie et bombe atomique.....	61
2) <i>La science selon Vannevar Bush</i>	64
a) Construire une science américaine	65
b) Statut de la connaissance scientifique.....	66
c) La science fondamentale est le “pacemaker du progrès technologique”	72
d) Organisation concrète.....	75
III) “EST-CE LE GENIE OU LA TECHNOLOGIE QUI CONDUIT LA SCIENCE”?.....	82
1) <i>La technologie est-elle entièrement dépendante de la science pure?</i>	85
2) <i>La construction des connaissances sur le monde est-elle seulement le fait de la science pure?</i>	88
a) Plaidoyers pour une science autonome et désintéressée	89
b) Valeur épistémique de la science appliquée	94
c) Vers des modèles intégratifs brouillant les frontières.....	98
3) <i>Conclusion</i>	109
CHAPITRE 3-SCIENCE PURE, SCIENCE INSPIREE PAR L'USAGE: QUELLES RELATIONS DANS LA LUTTE CONTRE LE CANCER?	110
RESUME	110
I) INTRODUCTION	111
II) MODELE LINEAIRE ET RELATIONS BIOLOGIE/MEDECINE.	113
III) LA RECHERCHE EN CANCEROLOGIE COMME ETUDE DE CAS.....	117
1) <i>Première moitié du XXème siècle</i>	117

2) Les premiers pas de la chimiothérapie (1950-1975).....	119
a) Introduction	119
b) Les premiers programmes de criblage (1955-1975)	121
3) Émergence et développements de la théorie génétique du cancer	131
a) Les apports de la biologie fondamentale	132
b) Les apports de la clinique et des premiers programmes de criblage	134
c) La Guerre au cancer du président Nixon.....	138
d) La naissance de la théorie génétique du cancer.....	139
d) Validation, développement et applications de la théorie génétique du cancer	142
e) Science académique et diversité épistémique.....	146
f) Bilan	149
CHAPITRE 4-PLURALISME PRAGMATIQUE.....	153
RESUME	153
I) INTRODUCTION	153
II) SMT OU TOFT? ETUDE D'UNE CONTROVERSE, ENTRE SCIENCE ET PHILOSOPHIE	156
1) La TOFT: aspects biologiques	156
2) Arguments expérimentaux	160
3) Arguments épistémiques	162
4) Arguments philosophiques	165
a) La TOFT comme théorie organiciste	165
b) Une stratégie argumentative non cohérente	166
5) Conséquences	169
III) PLURALISME RADICAL ET SCIENCE APPLIQUEE CHEZ H.LONGINO	170
1) Pluralisme modéré, pluralisme radical	171
2) Les recherches sur le comportement humain comme étude de cas	175
3) Pluralisme pragmatique	176
4) Cas de la lutte contre le cancer.	182
CHAPITRE 5-LES PLANS CANCER, EXEMPLE DE FINALISATION DE LA RECHERCHE	186
RESUME	186
I) INTRODUCTION	186
II) POURQUOI DES PLANS CANCER?	188
1) De l'identification d'un fléau social à la nécessaire action de l'État	189
2) Les Plans Cancer: philosophie générale.....	192
III) LES FORMES DE LA RECHERCHE FINANCEE PAR LES PLANS CANCER	197
1) Une recherche inspirée par l'usage.....	197
2) La recherche menée dans les cancéropôles.....	200
CONCLUSION.....	205
BIBLIOGRAPHIE	210
TABLE DES MATIERES	217

RÉSUMÉ

La question des modes de gouvernance de la recherche se pose de manière pressante à nos démocraties contemporaines. La problématique se manifeste concrètement à travers le degré d'autonomie à accorder à la sphère scientifique. Une idée classique stipule que la valeur épistémique de la science, seule garante d'une dynamique d'innovation optimale, augmente avec son niveau d'auto-gouvernance. Un argument utilisé de manière récurrente invoque l'imprévisibilité inhérente au processus de découverte pour justifier la plus grande richesse épistémique d'une démarche intellectuelle mue par la seule curiosité. En particulier, le fait de donner un poids trop grand à la science appliquée, nécessairement finalisée par des objectifs pratiques, est souvent dénoncé comme un facteur d'appauvrissement du savoir général, et, par voie de conséquence, de tarissement de l'innovation. Ce mémoire a pour but d'analyser en détail les bases empiriques de ce jugement, en tentant de comprendre la part de chacun des types de recherche dans la construction de connaissances sur le monde d'une part, et dans la création d'outils - technologiques, thérapeutiques- nouveaux. Ce type de questions n'ayant que des réponses locales, nous choisissons le cas de la lutte contre le cancer, du début du XX^{ème} siècle à aujourd'hui. Cette analyse historique permet d'amener plusieurs types d'arguments contre l'idée d'une supériorité épistémique systématique de la science fondamentale autonome sur une science appliquée, plus finalisée. Nous montrons tout d'abord, à travers l'étude des modes de raisonnement propres à la pratique clinique, que la complexité du processus de découverte rend l'argument de l'imprévisibilité insuffisamment fouillé pour être réellement pertinent. En un second temps, l'analyse de la construction et des développements de la théorie génétique du cancer met en évidence la valeur épistémique certaine d'une science inspirée par l'usage. Enfin, l'analyse des controverses récentes entre les deux principales théories étiologiques du cancer (la SMT et la TOFT) permet d'introduire la notion de pluralisme pragmatique: la science inspirée par l'usage est plus tolérante à la pluralité des théories explicatives. Cette idée affaiblit l'idée d'une plus grande diversité épistémique d'une science s'auto-gouvernant, guidée par la seule curiosité intellectuelle. L'étude de la recherche menée dans le cadre des Plans Cancer permet alors d'illustrer cette notion à travers le cas d'une recherche finalisée au niveau national.